

OVER DE BLOEDGROEP RHESUS
EN DE MORBUS HAEMOLYTICUS
NEONATORUM

Lane Medical Library

J. I. DE BRUIJNE

OVER DE BLOEDGROEP RHESUS
EN DE MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM
(ERYTHROBLASTOSIS FOETALIS)

OVER DE BLOEDGROEP RHESUS
EN DE MORBUS HAEMOLYTICUS
NEONATORUM
(ERYTHROBLASTOSIS FOETALIS)

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, DR. P. N. U.
HARTING, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE
AULA DER UNIVERSITEIT OP DONDERDAG
19 DECEMBER 1946, DES NAMIDDAGS TE
4 UUR

DOOR

JOHANNES IZAAK DE BRUIJNE

Geboren te Herwen en Aerdt.

AMSTERDAM
DE ACADEMISCHE BOEKWINKEL
P. H. VERMEULEN
MCMXLVI

Promotor: PROF. DR. S. VAN CREVELD

INLEIDING

Tot de belangrijke ontdekkingen der laatste jaren mag ongetwijfeld worden gerekend de ontdekking van de Rhesusbloedgroep, de zoogenaamde Rh-factor, een der laatste groote vondsten van LANDSTEINER.

Door deze ontdekking is eenerzijds ons inzicht in het optreden van de morbus haemolyticus neonatorum, de erythroblastosis foetalis, in ruime mate verhelderd, anderzijds nieuw inzicht verkregen in het optreden van complicaties na herhaalde bloedtransfusies. In beide gevallen zijn uitkomsten verkregen, welke nu reeds van groote theoretische en praktische beteekenis zijn.

Ook op andere gebieden heeft men van de Rh-factor reeds gebruik gemaakt, om bepaalde aspecten te belichten, zonder dat dit nog tot belangrijke praktische resultaten heeft geleid.

Wij zullen ons in het hier volgende speciaal bezig houden met de beteekenis, die de ontdekking van de Rh-factor in luttele jaren tijds heeft verkregen voor het vraagstuk van de morbus haemolyticus neonatorum, mede aan de hand van eigen waarnemingen. Dat wij eenige maanden na de bevrijding het onderzoek konden aanvangen, dankten wij aan de medewerking van DR. RACE, destijds te Cambridge en aan DR. BAAR te Birmingham, die ons de daartoe benodigde sera welwillend verstrekten, en ons uit hun toen reeds ruime ervaring waardevolle inlichtingen gaven.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

HOOFDSTUK I

HISTORISCH OVERZICHT

Voor het bestudeeren der Rhesus-bloedgroepen is het allereerst noodig inzicht in de bloedgroepen in het algemeen te verkrijgen. Met een korte recapitulatie van de onderzoekingen op dit terrein, welke voor de studie der Rhesus-bloedgroepen belangrijk zijn, zal dan ook worden aangevangen.

Het jaar 1900 was het voor de medische wetenschap zoo belangrijke jaar, waarin LANDSTEINER tot de overtuiging kwam, dat de menschen, op grond van de eigenschappen van hun bloed, in drie groepen konden worden onderscheiden.

Door serum van den eenen mensch te mengen met erythrocyten van een anderen, zag LANDSTEINER, dat in sommige gevallen samenklontering der erythrocyten (agglutinatie) optrad, terwijl dit verschijnsel in andere gevallen achterwege bleef. Op grond van de regelmaat, waarmee hij dit verschijnsel waarnam, meende LANDSTEINER twee agglutineerbare stoffen (agglutinogenen) te kunnen onderscheiden. Deze moesten gebonden zijn aan de roode bloedlichaampjes. Daarnaast moesten agglutinatie teweegbrengende stoffen aanwezig zijn (agglutinines), die in het serum voorkwamen. Hieruit viel af te leiden, dat er drie bloedgroepen te onderscheiden waren: de groep, later bloedgroep A genoemd, met het A agglutinogeen, de B bloedgroep, met het B agglutinogeen en de O bloedgroep waarvan de erythrocyten geen agglutinogeen bevatten. Het bleek, dat de agglutinines juist in de sera voorkwamen van menschen, die het corresponderende agglutinogeen in hun bloed misten. Toen een vierde bloedgroep ontdekt werd (DECASTELLO en STURLI, 1901) welke de agglutinogenen A en B beide bleek te bezitten, doch geen agglutinines, konden de

bloedgroepen als volgt worden aangeduid en wel geschiedde dit met de volgende nomenclatuur:

$O\alpha\beta$, $A\beta$, $B\alpha$ en AB

De letters α en β werden hier dus gebruikt om de agglutinines aan te duiden.

Met de ontdekking der bloedgroepen was de grondslag gelegd voor een veilige toepassing van bloedtransfusies. Voordien immers waren transfusies reeds door velen toegepast, maar een gebruik op groote schaal was steeds weer afgestuit op het feit, dat er na de transfusie reacties werden waargenomen, niet zelden met doodelijken afloop. Telkens wanneer men, zonder zich hiervan bewust te zijn, de corresponderende agglutinogenen en agglutinines had samengebracht, b.v. door A bloed toe te dienen aan een patiënt met bloedgroep B, kon zich in het lichaam de reactie afspelen, welke LANDSTEINER in vitro zag: agglutinatie, met erop volgende haemolyse, met als klinische gevolgen veelal koude rillingen, koorts, pijn in de rug, haemoglobinurie, icterus, anurie, niet zelden gevolgd door een fatale afloop. Door de ontdekking van LANDSTEINER kon aan elke patiënt het bloed gegeven worden, waartegen hij geen agglutinines bezat; dit beteekende practisch een waarborg voor het veilige verloop eener bloedtransfusie, die dan ook geleidelijk een steeds ruimere toepassing vond.

Eenige andere feiten konden door voortgezette studie der bloedgroepen worden vastgelegd:

De bloedgroep, welke een individu bezit, blijft het geheele leven onveranderlijk dezelfde. Ze is bovendien erfelijk vastgelegd en wordt volgens MENDEL overgeërfd. Het is dus onmogelijk, dat een individu een bloedgroep bezit, waarvan het betreffende agglutinogeen niet reeds bij een der ouders voorkwam.

De agglutinogenen bleken tevens een *antigene* werking te kunnen uitoefenen: Inspuiten van kleine hoeveelheden, bijv. van A erythrocyten van den mensch bij konijnen of caviae, kan bij deze dieren vorming van anti A agglutinines veroorzaken.

VON DUNGERN en HIRSCHFELD vonden in 1911, dat de bloed-

groep A uit twee soorten bloedlichaampjes bestond, welke zij de subgroepen A_1 en A_2 noemden.

Ook het agglutinine bleek geen eenheid te zijn. Er kwamen agglutinines voor, die alleen met de A_1 erythrocyten agglutinatie gaven en agglutinines, die niet de A_1 erythrocyten, doch wel de A_2 erythrocyten agglutineerden (en merkwaardigerwijze ook de O erythrocyten). Deze eerstgenoemde agglutinines werden α_1 , de laatste α_2 agglutinines genoemd. De naam α agglutinine werd voortaan gereserveerd voor het agglutinine, dat zoowel met de A_1 , als met de A_2 erythrocyten reageerde. Ook in de AB groep kwam deze splitsing in de subgroepen A_1 en A_2 tot uiting. Deze subgroepen worden A_1B en A_2B genoemd.

In 1924 vond BERNSTEIN, naar aanleiding van een studie over de erfelijkheid der bloedgroepen, dat de bloedgroep O niet zonder meer een afwezigheid der agglutinogenen A en B beteekende, maar dat zij door een afzonderlijk geen op het nageslacht wordt overgedragen. Inderdaad bleek een O agglutinogeen naast de A en B agglutinogeen te onderscheiden.

In 1928 ontdekten LANDSTEINER en LEVINE twee agglutinogenen in het menselijke bloed, die in hun verspreiding volkomen onafhankelijk waren van de bloedgroepen van het ABO stelsel. Deze nieuwe bloedgroepen werden M en N genoemd. Een der belangrijkste verschillen met de reeds bekende bloedgroepen was, dat in geen menselijk serum anti-M of anti-N agglutinine kon worden aangetoond.*) Bij bloedtransfusies behoefde dan ook geen rekening te worden gehouden met deze bloedgroepen, evenmin als met de ongeveer tegelijkertijd gevonden bloedgroep P, waartegen normaliter ook geen agglutinines aanwezig waren.

De M en N groepen vormen tezamen wel een systeem, daar elk mensch hetzij het M, hetzij het N agglutinogeen bezit, of wel beide tezamen, doch afwezigheid van beide agglutinogenen komt nietv oor. De M en N agglutinogenen bleken, evenals de A en B agglutinogenen, een antigene werking te kunnen uitoefenen, althans bij experimenten op dieren. Zoo bleek het mogelijk, bij konijnen anti-M-agglutinines op

*) Sindsdien zijn enkele malen anti-M-agglutinines, in normale sera voorkomend, beschreven, anti-N-agglutinines echter niet.

te wekken door deze dieren met M erythrocyten in te spuiten.

In de jaren 1937—1940 trachtten LANDSTEINER en WIENER 65) nog meerdere agglutinogenen in het menselijke bloed te ontdekken. Het was gebleken, dat sommige diersoorten bloedgroepen bezaten, analoog aan de menselijke bloedgroepen. Naar aanleiding hiervan probeerden deze onderzoekers thans door injecties met erythrocyten van een aap, den *Macacus Rhesus*, bij het konijn antilichamen op te wekken.

De erythrocyten van deze aap bevatten het M agglutinogeen, maar wellicht bevatten zij meerdere nog onbekende agglutinogenen, die ook bij menschen aanwezig konden zijn. Door verwijdering der gevormde anti-M agglutinines konden misschien agglutinines tegen deze eventueel aanwezige onbekende agglutinogenen worden aangetoond.

Dit bleek inderdaad het geval te zijn. LANDSTEINER en WIENER verkregen na injectie van een konijn met erythrocyten van een *Macacus Rhesus* een serum, dat antilichamen bevatte. Na verwijdering door absorptie van alle gevormde soortspecifieke agglutinines, welke met alle erythrocytensuspensies van de betreffende diersoort agglutinaties geven, bleef een serum over, dat anti-M agglutinines bevatte. Toen ook deze verwijderd waren door absorptie met M-erythrocyten bleef een serum over, dat agglutinaties vertoonde met erythrocyten van het meerendeel der hierop onderzochte menschen.

Het bleek, dat van de erythrocyten van 45 onderzochte menschen in 39 gevallen agglutinaties optrad en in 6 gevallen niet.

LANDSTEINER en WIENER concludeerden hieruit, dat er in het konijnenserum nog een agglutinine aanwezig moest zijn, dat reageerde met een tot nog toe onbekend agglutinogeen, waarvan de *Macacus Rhesus* de drager was, doch dat een groot percentage der menschen blijkbaar ook bezat. Zij noemden het agglutinogeen naar den aap het *Rhesus-agglutinogeen*, de menschen die deze factor bezaten *Rhesus positief* (afgekort Rh +) en degenen, die haar misten, *Rhesus negatief* (afgekort Rh—).

Aankankelijk meenden LANDSTEINER en WIENER, dat de nieuw gevonden *Rhesus* bloedgroep evenmin als de M, N en P groepen een groot klinisch belang had (met name voor het

geven van bloedtransfusies), daar ook anti-Rhesus agglutinines in menschelijke sera niet gevonden werden.

Spoedig zou echter blijken, dat de klinische beteekenis van de Rhesus bloedgroep veel grooter was dan de ontdekkers aanvankelijk vermoedden en met de publicatie van welke ontdekking zij van 1937 tot 1940 hadden gewacht ten einde de onderzoekstechniek te kunnen verbeteren.

In het jaar 1905 deed DIENST 35) een vergelijkend onderzoek over placentae van vrouwen, die in de zwangerschap gezond waren geweest en van vrouwen, die aan eclampsie hadden geleden. Hij meende nu, dat de oorzaak van de eclampsie gezocht moest worden in een opgetreden vermenging van, door verschil in bloedgroep, onvereinigbaar moederlijk en kinderlijk bloed. Hij vond vanaf de 4de dag na de partus hooge agglutinatie-titers der normaal voorkomende α en β agglutinines in het moederlijk serum in de gevallen waar eclampsie was opgetreden.

De overgang van kinderlijk bloed naar de moederlijke circulatie was op zichzelf reeds een toestand, die niet normaal kon worden genoemd; deze zou echter slechts dan tot verschijnselen van eclampsie aanleiding geven, indien er een zoodanig verschil in bloedgroep tusschen moeder en kind bestond, dat de erythrocyten van het kind door het moederlijke serum konden worden geagglutineerd.

McQUARRIE 99), GRUHZIT 46) en OTTENBERG 107) verkondigden in 1923 dezelfde meening. De eerste vond, dat agglutinatie der erythrocyten door het serum van de moeder in gevallen van zwangerschaps-intoxicatie ruim $16\times$ zoo frequent voorkwam als in gevallen, waar een dergelijke intoxicatie niet bestond.

OTTENBERG ging echter nog een stap verder door te veronderstellen, dat onvereinigbaarheid der bloedgroepen van moeder en kind de oorzaak kon zijn, niet alleen van een ziekte van de moeder, zooals de zwangerschaps-intoxicatie, doch ook van ziekten van het kind. Hij noemde hierbij als mogelijke „ziekten” van het kind de icterus van den pasgeborene en de haemorrhagische diathese van den pasgeborene.

Toen echter andere onderzoekers (LIEPMANN in 1908 en ALLEN in 1926) 3) deze opvattingen bestreden, raakte de

veronderstelling van de wisselwerking van moederlijk en kinderlijk bloed weer op den achtergrond.

In 1938 kwam echter in eenigszins andere gedaante dezelfde gedachtengang weer naar voren, nu niet ter verklaring van de eclampsie, maar van de erythroblastosis foetalis. Ook van deze ziekte, of beter gezegd, groep van ziektebeelden, was de oorzaak nog geheel onbekend. Wel waren reeds een aantal hypothesen over de oorzaak opgesteld. DARROW 29) gaf in dit jaar een kritisch overzicht van de literatuur over de erythroblastosis foetalis. Alle hypothesen, vóór haar opgesteld, werden stuk voor stuk door deze onderzoekster onder de loupe genomen en verworpen.

Tenslotte stelde ze zelf een hypothese op, die volgens haar de beste verklaring voor het ontstaan van de ziekte-toestanden kon geven: er zou sprake zijn van een antigeen-antilichaam-reactie in het kinderlijk lichaam. Volgens deze hypothese zou de overgang plaats vinden van een antigeen vanuit het foetus via de placenta naar de moederlijke circulatie. Hier zouden onder invloed van dit antigeen antilichamen gevormd worden. De passage van deze antilichamen via de placenta naar de kinderlijke circulatie zou een antigeen-antilichaamreactie tengevolge hebben met schadelijke gevolgen voor het kind. Dit was een zuiver theoretische veronderstelling, niet op experimenten gebaseerd, doch op een logische gedachtengang. Het was DARROW nog niet mogelijk de juistheid van deze hypothese te bewijzen en evenmin kon zij zich uitspreken omtrent den aard van dit antigeen. Zij veronderstelde slechts een verschil in structuur van het haemoglobine van foetus en volwassene, waardoor het eerste een antigene werking op de moeder zou kunnen uitoefenen.

Indirect werd kort daarna het vraagstuk van de foetale erythroblastosen langs een anderen weg benaderd. Het was sinds de regelmatige toepassing der bloedtransfusies af en toe voorgekomen, dat bij een patiënt een min of meer ernstige reactie na een bloedtransfusie optrad, terwijl de bloedgroepen van patiënt en donor op de juiste wijze bepaald waren en ook verder alle vereischte voorzorgen genomen waren wat betreft steriliteit, toedienen van versch bloed, enz.

ZACHO 189) beschreef reeds in 1936 een dergelijke transfusie-reactie bij een zwangere vrouw, bij wie vroegtijdig een loslating van de placenta was opgetreden. In het bloedserum van deze vrouw vond hij een agglutinine, dat de erythrocyten van den donor agglutineerde, ofschoon deze tot dezelfde bloedgroep behoorde. De werkzaamheid van dit agglutinine was het grootst bij 37°, terwijl de normaal voorkomende agglutinines α en β bij 0° de grootste activiteit bezitten.

Ook STETSON (1933), en CULBERTSON en RATCLIFFE (1936), PARR en KIRSCHNER (1932) zagen transfusiereacties bij vrouwen na zwangerschap.

In 1939 werd door LEVINE en STETSON 71) een geval van een transfusiereactie beschreven bij een vrouw, die een dood foetus ter wereld bracht. Ook hier werd een agglutinine in het bloedserum van de vrouw aangetoond, dat de erythrocyten van den donor agglutineerde, hoewel deze tot dezelfde bloedgroep behoorde. Het agglutinine vertoonde eveneens een grotere activiteit bij 37° en agglutineerde de erythrocyten van 80 % van een aantal mensen, die tot de O groep behoorden. De sterkte van het agglutinine verminderde langzamerhand en na ongeveer een jaar was het in het serum van de patiënte niet meer aan te toonen.

Naar aanleiding van deze waarneming stelden LEVINE en STETSON de hypothese op, dat de moeder geïmmuniseerd zou zijn door een onbekend antigeen, aanwezig in de erythrocyten van het foetus. Het foetus zou dit antigeen van den vader geërfd hebben, terwijl het bij de moeder zou ontbreken. De overgang van dit antigeen via de placenta naar de moederlijke circulatie zou bij de moeder het optreden van antilichamen hebben veroorzaakt. Doordat nu een transfusie werd gegeven met bloed van een donor, die in zijn erythrocyten hetzelfde antigeen bezat als de vader en het kind, konden de gevormde agglutinines de ingebrachte erythrocyten agglutineeren, met de ernstige gevolgen daaraan verbonden. Men ziet reeds de overeenkomst tusschen deze hypothese van LEVINE en STETSON en die van DARROW, al hadden ze betrekking op verschillende onderwerpen, n.l. resp. de reacties na bloedtransfusies optredend na zwangerschap, en de erythroblastosis foetalis.

In 1940 werden meer gevallen van haemolytische transfusie-reacties in verband met zwangerschap beschreven en wel door LEVINE, KATZIN en BURNHAM 73). Zij legden den nadruk op het verband, dat er zou bestaan tusschen de haemolytische transfusioreacties en één of andere complicatie die (vóór de transfusie) in de zwangerschap was opgetreden. Vermeld werd door hen éénmaal een geval, waar twee miskramen aan de nu bestaande zwangerschap waren voorafgegaan, terwijl deze zwangerschap met de geboorte van een dood kind (zonder bekende oorzaak) eindigde. Een ander maal waren drie miskramen vooraf gegaan aan de nu bestaande zwangerschap, die wegens uterus-inertie met sectio Caesarea beëindigd moest worden. Tweemaal trad de transfusioreactie op na de geboorte van een gemacereerde foetus, éénmaal na vroegtijdig breken der vliezen, waarbij na de partus een parametritis optrad en nog éénmaal na een abortus.

In al deze gevallen werd een atypisch agglutinine in het bloedserum van de vrouwen gevonden, waarvan aangetoond kon worden, dat het geen anti-M, anti-N, of anti-P agglutinines waren. De erythrocyten van de echtgenooten der vrouwen werden in alle gevallen door deze agglutinines geagglutineerd en in 4 der gevallen was de activiteit van het agglutinine het grootst bij 37° C., overeenkomstig het door ZACHO beschreven agglutinine.

Het belangrijkste echter was, dat er een overeenkomst bleek te bestaan tusschen de agglutinaties door deze sera teweeggebracht en die, welke werden veroorzaakt door de dierlijke anti-Rhesus sera van LANDSTEINER en WIENER.

Zeer korten tijd hiervóór hadden WIENER en PETERS 162) drie waarnemingen van haemolytische transfusioreacties beschreven, die niet in verband stonden met zwangerschap. Hier echter waren eenige bloedtransfusies voorafgegaan aan de transfusie, die de reactie veroorzaakte. Ook hier echter kon in twee der gevallen een atypisch agglutinine worden aangetoond. Weliswaar vertoonden deze sera volgens WIENER en PETERS bij lage temperaturen een grootere activiteit dan bij lichaamstemperatuur, maar ze vertoonden dezelfde reacties als de dierlijke anti-Rhesus sera.

Zij trokken hieruit de conclusie, dat de Rh bloedfactor, waarvan aangetoond was door LANDSTEINER en WIENER, dat de meerderheid der menschen haar bezat (zooals wij zagen 39 op een aantal van 45), op die menschen, welke de factor missen, bij parenterale toediening van bloed een antigene werking kan uitoefenen, met als gevolg de vorming van Rhesus antilichamen.

Hoewel, gezien de geringe frequentie van de reacties na bloedtransfusies, deze vorm van immunisatie binnen de eigen soort, de zgn. iso-immunisatie, vrij zeldzaam was, zou men in de toekomst met de mogelijkheid hiervan bij het geven van herhaalde bloedtransfusies toch rekening moeten houden.

De eerste associatie omtrent het verband tusschen reacties na bloedtransfusies en erythroblastosis foetalis werd in Juni 1940 gemaakt door LEVINE, KATZIN, BURNHAM en VOGEL 74), naar aanleiding van een patiënte van BURNHAM 13).

Het betrof een vrouw van 32 jaar, die eerst een gezond kind had gekregen en daarna een spontane abortus had gehad. Nu bracht zij een dood kind van ongeveer 4600 gram ter wereld. Er bestond oedeem aan de hals en op grond hiervan werd de mogelijkheid van hydrops foetalis overwogen; autopsie werd echter niet verricht.

De moeder had na de geboorte van het kind een anaemie en hiervoor kreeg zij de volgende dagen eenige malen een bloedtransfusie, die zij goed verdroeg. Op den vierden dag werd een atypisch agglutinine in haar serum aangetoond, waarvan de aard nog niet kon worden opgespoord. Den zevenden dag had zij na de vierde bloedtransfusie een koude rilling. Patiënte knapte niet op, ondanks de transfusies en overleed op den negenden dag.

Dit geval geleek sterk op een waarneming van BURNHAM uit 1938: een patiënte bracht, na een zwangerschap van 6 maanden, een kind met hydrops foetalis ter wereld. Na een bloedtransfusie wegens anaemie kreeg de vrouw een koude rilling en een hevige asthma-aanval, benevens sterke oligurie de volgende dagen. Daar zij steeds sterker anaemisch werd, moest nogmaals tot een bloedtransfusie worden overgegaan en hoewel het bloed langzaam werd toegediend (75 c.c. was gedu-

rende 1½ uur ingeloopt) kreeg ze een sterke asthmatische dyspnoe en overleed. Van deze beide gevallen werden de beide echtgenooten en alle donores nu opgespoord. Zij bleken allen Rhesus-positief te zijn.

In October 1940 nam BURNHAM 13) een geval waar van een moeder, die reeds twee maal een kind met hydrops foetalis had ter wereld gebracht. Nu werd 11 dagen vóór de te verwachten partus door middel van een sectio Caesarea een kind geboren. Het kind werd na eenige uren bleek, licht icterisch, vertoonde blauwe plekken en er bestond een erythroblastemie. Het kind overleed ondanks een transfusie van 50 cm³ bloed van den vader. Ook de moeder had wegens anaemie een bloedtransfusie noodig en hoewel ze de eerste transfusie van 500 c.c. van haar echtgenoot goed verdroeg, had ze na een tweede transfusie van 500 c.c. bloed van haar echtgenoot een reactie met koorts, buikpijn, oligurie en verhooging van het reststikstofgehalte van het bloed, waarvan zij weer herstelde. Op den achtsten dag werden bij deze vrouw anti-Rh agglutinines in het bloedserum aangetoond.

De theorie der iso-immunisatie van LEVINE en STETSON kon nu verder worden uitgebreid: wanneer in het moederlijk lichaam agglutinines opgewekt zijn door het foetale antigeenwerkzame agglutinogeen, kunnen deze via de placenta in de kinderlijke circulatie terecht komen en nu reageeren met het foetale agglutinogeen, waardoor agglutinatie, haemolyse en beschadiging van inwendige organen, tengevolge van de antigeen-antilichaamreactie optreedt. Het tot nog toe onbekende agglutinogeen moest nu wel het door LANDSTEINER en WIENER gevonden Rh-agglutinogeen zijn. Zoo ontmoetten de verschillende onderzoekers: LANDSTEINER en WIENER, die de Rh-bloedgroep ontdekten, DARROW, die een verklaring zocht voor het ontstaan van de erythroblastose, en LEVINE en STETSON, en later WIENER en PETERS, die hun klinische waarnemingen trachtten te interpreteren, elkaar op één punt, waar geen van hen had gedacht de anderen te zullen treffen: de Rhesus-iso-immunisatie-theorie als verklaring voor het ontstaan van reacties na bloedtransfusies en van de erythroblastosis foetalis.

HOOFDSTUK II

DE RHESUSBLOEDGROEP EN DE SUBGROEPEN

A - FREQUENTIE VAN DE RH BLOEDGROEP

In het vorige hoofdstuk vermeldde wij, dat LANDSTEINER en WIENER bij onderzoek van 45 menselijke erythrocyten-suspensies in 39 gevallen agglutinatie verkregen na toevoeging van dierlijke anti-Rh-sera, en in 6 gevallen niet. WIENER en PETERS onderzochten hun menselijk antisera, na transfusie-reactie verkregen, op een grooter materiaal en vonden op deze wijze, dat 85 % der mensen het Rh-agglutinoëen bezit (deze werden Rh + (positief) genoemd), terwijl 15 % der mensen dit agglutinoëen misten (deze mensen werden Rh — (negatief) genoemd). Dit onderzoek werd verricht onder de blanke bevolking van New York. Ook latere onderzoekingen, door LANDSTEINER en WIENER (66), LEVINE (80), RACE en TAYLOR, BOORMAN en DODD, en BROMAN (11) verricht, toonden aan, dat deze waarde van 85 % Rh positieven onder de blanke bevolking van Noord-Amerika en Europa wel ongeveer het juiste gemiddelde aangaf.

Verdere onderzoekingen echter leerden, dat bij verschillende rassen andere verhoudingen bestonden wat betreft het aantal Rh positieven en Rh negatieven, dan die welke bij blanken gevonden waren.

Zoo vonden LEVINE en WONG (83) in 1943 bij een onderzoek van 150 Chineezers, dat slechts één van hen Rhesus negatief was. Dit feit vormde op zichzelf wederom een steun voor de iso-immunisatie theorie als verklaring voor het optreden van de foetale erythroblastose. Het uitgangspunt voor dit onderzoek was n.l. geweest de indruk die HELENA WONG had, dat de erythroblastosis foetalis onder Chineezers zeldzaam was. In-

dien men aanneemt, dat de overige factoren (sterkte der antigene werkzaamheid der Rh bloedgroep, mate waarin antilichamen worden gevormd, doorlaatbaarheid van de placenta enz.) bij de Chineezzen even groot zijn als bij het blanke ras, dan zal de ziekte zeldzaam zijn, indien vrijwel iedereen of Rh + of Rh — is.

Inderdaad bleek aan LEVINE en WONG, dat in de Chineesche literatuur slechts één geval van erythroblastosis foetalis was beschreven. Voorts had volgens hen EASTMAN in Peiping bij een onderzoek aldaar op een aantal van 4000 bevallingen geen enkel geval van de ziekte waargenomen en had ENO in Sjang-hai op 10.000 bevallingen eveneens geen enkel geval gezien.

WIENER, SONN en BELKIN 166) vonden bij onderzoek van 143 Amerikaansche negers, dat 13 hiervan Rh — waren = 9 %.

LEVINE 80) vond bij 120 Amerikaansche Indianen, dat slechts één van hen Rh — was = 0,8 %.

WALLER en LEVINE 158) onderzochten 150 Japanners en vonden hiervan slechts 2 % Rh —.

KHANALKAR en SANGHVI 63) vonden in Britsch Indië op 60 Hindoe's geen enkele Rh —. Ook hier was op 3000 bevallingen geen enkel geval van erythroblastosis foetalis voorgekomen.

B - FREQUENTIE DER RH BLOEDGROEPEN IN GEVALLEN VAN ERYTHROBLASTOSIS FOETALIS

Nadat door LEVINE, BURNHAM, KATZIN en VOGEL in 1941 het verband naar voren was gebracht tusschen de erythroblastosis foetalis en het optreden van anti-Rh-agglutinines in het moederlijk bloedserum, werden onderzoekingen ingesteld naar de Rh bloedgroep van vaders, moeders en kinderen in dergelijke gevallen. De genoemde onderzoekers zelf vonden, dat op een totaal van 153 moeders in gevallen van erythroblastosis foetalis 93 % Rh negatief was, dus een veel hoger percentage Rh — vrouwen, dan gemiddeld kon worden verwacht. De 89 onderzochte echtgenooten waren allen Rh + en 76 kinderen, die aan erythroblastosis foetalis leden, waren ook allen Rh + (immers gemiddeld 15 % der vrouwen, evenals der mannen, was Rh negatief).

Bovendien konden in talrijke gevallen anti-Rh-agglutinines in het bloed der moeders worden aangetoond, n.l. in 42 gevallen op een totaal van 141. In vergelijking met de cijfers die latere onderzoekers vonden, is dit aantal niet hoog, en in aanmerking moet dan ook worden genomen, dat een groot aantal moeders langen tijd na de partus werd onderzocht (sommigen zelfs langer dan een jaar na de partus) en, zooals we straks zullen zien, begint de sterkte van het agglutinine veelal reeds eenige weken na de partus af te nemen; in een groot aantal der gevallen is het agglutinine na een jaar niet meer aan te toonen in het bloedserum der moeders.

Ook RACE, TAYLOR, CAPPELL en McFARLANE (122) vonden, dat in ongeveer 90 % der gevallen de moeder Rh negatief was, n.l. in 44 van de 50 gevallen. Zij konden echter bij 38 van deze 44 moeders anti-Rh agglutinines aantoonen.

POTTER (115) vermeldde in 1943 de uitkomsten van haar onderzoek van 60 families, waarin erythroblastosis was opgetreden. Ook hier was 90 % der moeders Rh negatief, n.l. 54, en 6 Rh positief. Zij vond slechts in 10 gevallen anti-Rh agglutinines en weet dit aan het feit, dat het onderzoek soms maanden tot eenige jaren na de partus had plaats gevonden.

BOORMAN, DODD en MOLLISON (192) verkregen als resultaat van hun onderzoek bij 100 families: 97 moeders Rh negatief en 3 Rh positief. Zij konden bij 93 van deze Rh negatieve moeders anti-Rh agglutinines aantoonen.

LANGLEY en STRATTON (193) vermelden in 1944 23 gevallen van erythroblastosis foetalis; 22 van de 23 moeders waren Rh negatief en bij 19 van hen konden anti-Rh agglutinines in het bloedserum worden aangetoond.

CAPPELL (18) deelde eveneens in 1944 het resultaat mede bij 70 families, waarin erythroblastosis foetalis voorkwam.

58 moeders waren Rh negatief en 12 Rh positief, terwijl 46 anti-Rh agglutinines in het bloedserum hadden.

C - ERFELIJKHEID DER RH GROEPEN

LANDSTEINER en WIENER (169) onderzochten in 1941 het voorkomen van de Rh bloedgroep in 60 ongeselecteerde families, met in totaal 237 kinderen, en WIENER en SONN in 1943

nog 40 families met in totaal 138 kinderen. Zij verkregen de volgende resultaten:

In 73 families was de vader Rh + en de moeder Rh +, er waren 248 kinderen Rh + en 16 Rh — (6,1 %).

In 20 families was de vader Rh + en de moeder Rh —, hier waren 54 kinderen Rh+ en 23 Rh— (29,9 %).

In 7 families was de vader Rh — en de moeder Rh —, alle kinderen 34 in getal, waren Rh — (100 %).

Voor het onderzoek naar de erfelijkheid der Rh bloedgroepen namen LANDSTEINER en WIENER als werkhypothese aan het bestaan van een paar allelomorphe genen Rh en rh, voorstellend resp.: de dragers van het agglutinogeen Rh, en degenen die dit agglutinogeen misten, m.a.w. voorstellend resp. Rh + en Rh —.

In de erfelijkheidsleer wordt onder allelomorphe genen verstaan genen, die op de overeenkomstige plaats in een bepaald chromosoom zijn gelocaliseerd, doch tegengestelde werkingen uitoefenen. Elk mensch erft één dezer factoren van elk der beide ouders, zoodat in de somatische cellen deze genen tweemaal voorkomen.

Het genotype, dit is het geheel der erfelijke eigenschappen, dat een bepaald individu reeds bij zijn geboorte in zich draagt, kan dan, wat de Rh bloedgroepen betreft, als volgt worden aangeduid:

Rh Rh (homozygoot Rh +, d.w.z. van beide ouders dezelfde eigenschap geërfd hebbend);

rh rh (homozygoot Rh —); en

Rh rh (heterozygoot), d.w.z. van de beide ouders een verschillende factor geërfd hebbend).

Wanneer bij de reductiedeeling de chromosomen uiteen gaan en over de verschillende geslachtscellen worden verdeeld, komen in de geslachtscellen deze genen slechts éénmaal voor, n.l. òf Rh òf rh.

Bij een enkelvoudige overerving volgens Mendel vindt deze aldus plaats:

Kruising tusschen Rh + en Rh —:

Rh Rh $\times$ rh rh.

Alle kinderen zullen zijn Rh rh.

A) - Bij kruising van Rh rh met Rh rh zal ontstaan een verhouding der nakomelingen van:

$$1 \text{ Rh Rh} : 2 \text{ Rh rh} : 1 \text{ rh rh.}$$

De andere kruisingsmogelijkheden zijn:

B) - Rh Rh $\times$ Rh rh en hierbij verhouden de nakomelingen zich:

$$2 \text{ Rh Rh} : 2 \text{ Rh rh,}$$

en

C) - rh rh $\times$ Rh rh en hierbij treedt de verhouding op:

$$2 \text{ rh rh} : 2 \text{ Rh rh.}$$

Bij gelijkwaardigheid der genen Rh en rh zou dus steeds een gelijk aantal Rh positieven en Rh negatieven te verwachten zijn, waarbij de heterozygote mengvorm als een tussenvorm zou bestaan.

Is echter één der factoren dominant ten opzichte van de andere, dan vertoonen de heterozygoten in hun uiterlijken verschijningsvorm (phaenotype genoemd) dezelfde eigenschappen als de dominante homozygote vorm. Worden in de bovenstaande uitwerking de heterozygoten bij de homozygoten opgeteld, dan ontstaat in het phaenotype een verhouding van 3 : 1 ten gunste van den dominanten vorm.

Gezien het sterke overwegen van het Rh positieve deel der bevolking meenden LANDSTEINER en WIENER dan ook, dat de Rh positieve factor dominant moest zijn.

De 85 % groep der mensen, die Rh positief is, zou dan bestaan uit de som van het aantal uit de groepen Rh Rh en Rh rh, terwijl de 15 % groep de mensen met het genotype rh rh zou omvatten.

WIENER neemt als uitgangspunt voor zijn berekeningen de cijfers 85,5 % en 14,5 % en leidt hieruit op eenvoudige wijze af de verhouding van Rh tot rh groep 61,9 % : 38,1 %. Wanneer n.l. rh rh = 15 % of anders gezegd, 0,15, dan is de frequentie van het geen rh de wortel uit $0,15 = 0,381$. Daar Rh en rh tezamen 100 % vormen, en rh 38,1 % hiervan, is Rh dientengevolge 61,9 %.

Wanneer wij nu terugkeeren tot de cijfers die LANDSTEINER, WIENER en SONN hebben gevonden, dan blijkt:

a) - In het eerste geval, dat der 73 kinderen, kunnen bij dominantie der Rh+ groep, Rh— kinderen alleen voorkomen als *beide* ouders heterozygoot zijn. Immers, was één van hen of beiden homozygoot Rh +, dan zouden alle kinderen Rh + moeten zijn. In dergelijke families zal $\frac{1}{4}$ der kinderen Rh — zijn (zie voorbeeld A hierboven wat de verhouding der nakomelingen betreft). WIENER berekende het percentage en kwam tot een getal van 7,1 %, terwijl 6,1 % der kinderen Rh — was. Hoewel deze waarden niet identiek waren, gaven zij toch steun aan de veronderstelling waarvan was uitgegaan, n.l. dat Rh + dominant zou zijn t.o.v. Rh —.

b) - In het tweede geval, waarin 20 families voorkwamen met één der ouders Rh+ en de andere Rh—, kunnen eveneens Rh negatieve kinderen slechts voorkomen, indien de Rh + ouder heterozygoot is en dan is de helft der kinderen Rh negatief (zie voorbeeld C hierboven).

De berekening van WIENER gaf hier als uitkomst, dat 27,6 % der kinderen Rh — moest zijn, terwijl waargenomen was een aantal van 29,9 %. Ook hier was het verschil voldoende klein om het dominant zijn van de Rh positieve groep waarschijnlijk te maken.

c) - Tenslotte vormde ook de laatste waarneming, die der kinderen van twee Rh — ouders, die allen Rh — waren, een steun voor deze veronderstelling.

Het was nu waarschijnlijk gemaakt, dat alle Rh negatieven homozygoot waren (indien dit niet zoo was, zouden ze immers door de dominantie der Rh + groep Rh + zijn) en dus ook alle nakomelingen van twee homozygote Rh — ouders eveneens Rh — moesten zijn.

D - RH-SUBGROEPEN

Al spoedig bleek, dat een dusdanige eenvoudige opvatting van de Rhesus bloedgroep niet gehandhaafd kon worden.

In 1941 ontdekte WIENER n.l. in het serum van een patiënt, die een haemolytische reactie na een bloedtransfusie had doorgemaakt, een agglutinine, dat slechts 70 % van een aantal

onderzochte menselijke erythrocytensuspensies agglutineerde.

Verder werd kort daarna door LEVINE een serum gevonden bij een moeder van een kind met erythroblastosis foetalis, dat zeer merkwaardige eigenschappen vertoonde. Het agglutineerde n.l. alle Rh negatieve erythrocyten en bovendien sommige Rh positieve erythrocyten. Hij noemde het serum Hr wegens de omgekeerde werking die het had, vergeleken met de Rh sera.

Het serum was moeilijk om mee te werken, gaf soms onduidelijke reacties en de opgaven over het percentage agglutinaties, die het teweegbracht met menselijke erythrocyten, wisselden van 30 tot 50 %.

Naar analogie van de subgroepen A_1 en A_2 meende WIENER nu, dat ook de Rh bloedgroep uit twee subgroepen zou bestaan, die hij Rh_1 en Rh_2 noemde. De Rh_1 subgroep zou dan met het 70 % serum agglutinaties geven en de Rh_2 groep niet, maar beiden zouden worden geagglutineerd door de eerstgevonden sera, die 85 % van alle menselijke erythrocytensuspensies tot agglutinaties brachten. Het 70 % serum werd, nadat het gedurende een korte periode anti- Rh_2 had geheeten, (en het 85 % serum anti- Rh_1), anti- Rh_1 serum genoemd.

De Britsche onderzoekers MACCALL, RACE en TAYLOR (96) beschreven in 1944 een serum, dat in vele opzichten overeenkomstige reacties gaf als het Hr serum van LEVINE. Het agglutineerde eveneens alle Rh negatieve erythrocyten, maar bovendien alle erythrocyten, die tot de Rh_2 subgroep behoorden. Verder werden nog een groot aantal der Rh_1 erythrocyten geagglutineerd. RACE en TAYLOR veronderstelden nu, dat de Rh_1 erythrocyten, welke door dit merkwaardige serum werden geagglutineerd, de heterozygoten moesten zijn, dus tot het genotype Rh_1rh behorend. Deze bevatten immers de factor rh waartegen het serum zoo sterk werkzaam was, terwijl de homozygote Rh_1Rh_1 erythrocyten de factor rh niet bevatten.

Dat de factor rh (zijnde Rhesus negatief) een antigene werking zou kunnen uitoefenen, zooals de Rh positieve subgroepen, was wel een nieuwe vondst, maar deze had toch ook een analogie in het ABO systeem, waar de factor O niet zonder

meer een afwezigheid van A of B is, maar op zichzelf een, zij het zeer zwak, agglutinoëen met antigene werking is.

Ook hier, zooals in het geval van LEVINE zou dus de patiënte door de factor rh geïmmuniseerd kunnen zijn en antilichamen, specifiek tegen de factor rh gericht, gevormd hebben. Het serum agglutineerde ongeveer 80 % van alle menselijke erythrocyten-suspensies en werd, naar de naam van de vrouw, waarvan het afkomstig was, St serum genoemd.

Korten tijd hierna vonden RACE, TAYLOR, BOORMAN en DODD (124) een serum, dat alleen de Rh₂ erythrocyten agglutineerde. Het vertoonde agglutinatie met 30 % van alle voor het onderzoek gebruikte erythrocyten-suspensies en werd aanvankelijk, naar de naam van de patiënte, KJ serum, later anti Rh₂ serum genoemd.

Met de ontdekking der subgroepen Rh₁ en Rh₂ worden ook de erfelijkheidsverhoudingen gecompliceerder.

Indien er 3 Rh bloedfactoren zijn, Rh₁, Rh₂ en rh zijn zes genotypes mogelijk, n.l.:

Rh ₁ Rh ₁	Rh ₂ Rh ₂
Rh ₁ Rh ₂	Rh ₂ rh
Rh ₁ rh	rh rh

en de onderlinge frequenties der genotypes zullen zich verhouden als in de volgende vergelijking: $(Rh_1 + Rh_2 + rh) \times (Rh_1 + Rh_2 + rh) = 100 \%$, of wel: $Rh_1Rh_1 + Rh_2Rh_2 + rh rh + 2 Rh_1Rh_2 + 2 Rh_1rh + 2 Rh_2rh = 100 \%$. Wij zagen, dat het St-serum van RACE en TAYLOR alle rh erythrocyten en alle Rh₂ erythrocyten agglutineerde en vermeldde hun veronderstelling, dat de Rh₁ cellen, die geagglutineerd werden, tot het genotype Rh₁rh behoorden. Hieruit moest logischerwijze volgen, dat de 20 % der erythrocyten, welke *niet* door het serum werden geagglutineerd, tot het genotype Rh₁Rh₁ zouden behooren, daar erythrocyten van alle andere genotypes wel geagglutineerd werden. RACE en TAYLOR konden nu, uitgaande van de gegevens, dat 15 % der menschen Rh negatief was (hetgeen reeds bekend was) en 20 % der menschen tot het genotype Rh₁Rh₁ behoorde (het-

geen nu aangenomen werd), de frequentieverhoudingen der Rh-genen berekenen en wel aldus:

Wanneer de frequentie van Rh_1Rh_1 gelijk is aan 20 %, anders gezegd 0,20, dan is de frequentie van het Rh_1 geen de wortel hieruit $= 0,45 = 45$ %.

Indien $rh\ rh$ gelijk is aan 15 %, anders gezegd 0,15, dan is de frequentie van het rh geen de wortel hieruit $= 0,39 = 39$ %.

Daar $Rh_1 + Rh_2 + rh = 100$ %, blijft voor het Rh_2 geen over 0,16 of 16 %.

Wanneer men de frequentie van het voorkomen van de Rh_1 subgroep berekent uit de som van alle genotypes, waarin deze subgroep voorkomt, dan komt men, met behulp van de bovenstaande vergelijking tot de volgende uitkomst:

$$\begin{array}{rcl} Rh_1 \times Rh_1 & = & 0,45 \times 0,45 = 0,20 \\ 2 \times Rh_1 \times Rh_2 & = & 2 \times 0,45 \times 0,16 = 0,144 \\ 2 \times Rh_1 \times rh & = & 2 \times 0,45 \times 0,39 = 0,351 \\ \hline \text{Tezamen} & & 0,695 \end{array}$$

De Rh_1 subgroep komt dus voor in 69,5 % van alle bestaande Rh genotypes. Deze uitkomst stemt wel zeer goed overeen met het aantal positieve reacties, dat het 70 % anti Rh_1 serum vertoont.

Op overeenkomstige wijze komt het 30 % anti Rh_2 serum overeen met de berekende waarden:

$$\begin{array}{rcl} Rh_2 \times Rh_2 & = & 0,16 \times 0,16 = 0,026 \\ 2 \times Rh_2 \times Rh_1 & = & 2 \times 0,16 \times 0,45 = 0,144 \\ 2 \times Rh_2 \times rh & = & 2 \times 0,16 \times 0,39 = 0,125 \\ \hline \text{Tezamen} & & 0,295 \text{ of } 29,5 \% \end{array}$$

Deze uitkomsten gaven aan RACE en TAYLOR de overtuiging, dat zij van de goede veronderstelling (n.l. dat de 20 % zgn. St-negatieven de homozygoten Rh_1Rh_1 waren) waren uitgegaan.

Ook WIENER in New York vond nu korten tijd later een serum, dat alleen met Rh_2 erythrocyten agglutinatief gaf en nu konden zoowel de Amerikaansche als de Engelsche onderzoekers met behulp van de 4 gevonden sera (het 85 % „standard” serum, het 70 % anti Rh_1 serum, het 30 % anti Rh_2 serum en het St-, in Amerika het Hr serum) uit de reacties,

die zij gaven met onbekende erythrocyten, in een groot aantal gevallen hiervan het genotype bepalen (volgens RACE zelfs in 80 % der gevallen:

Rh genen		85 %	70 %	30 %	80 %	Berekende frequenties:
			anti Rh ₁	anti Rh ₂	St serum	
Rh ₁		+	+	—	—	
Rh ₂		+	—	+	+	
rh		—	—	—	+	
Rh genotypes						
Rh ₁ Rh ₁		+	+	—	—	20 %
Rh ₁ Rh ₂		+	+	+	+	14,4 %
Rh ₁ rh		+	+	—	+	35,1 %
Denzelfden reacties ge- vend met de- ze 4 sera.	Rh ₂ rh	+	—	+	+	2,6 %
	Rh ₂ Rh ₂	+	—	+	+	12,5 %
	rh rh	—	—	—	+	15 %

Zooals uit het schema blijkt, konden met de nu gevonden sera wel de homozygote en heterozygote Rh₁ erythrocyten serologisch van elkaar worden onderscheiden, echter niet de homo- en heterozygote Rh₂ erythrocyten, welke hier slechts theoretisch uitgerekend zijn wat betreft hun frequentie.

Er werden nog meerdere sera gevonden, waarvan eenige, die 87 % positieve reacties gaven. Deze bleken meer dan één antilichaam te bezitten en waren daardoor voor het determineren der genotypes niet zoo geschikt als de sera, die slechts één antilichaam bezaten.

Terwijl de Rh₁ erythrocyten zoowel door het „standard” 85 % serum als door het 70 % anti-Rh₁ serum werden geagglutineerd, kwamen af en toe mensen voor, wier erythrocyten *alleen* door het 70 % anti Rh₁ serum tot agglutinatatie gebracht werden. Deze mensen moesten tot een aparte subgroep behooren, die door WIENER Rh' werd genoemd. WIENER gaf het 70 % serum de naam anti-Rh', omdat het de Rh' erythrocyten agglutineerde, welke door geen ander serum tot agglutinatatie gebracht werden.

Op overeenkomstige wijze bleken er erythrocyten te zijn, welke *alleen* door het 30 % anti Rh₂ serum werden geagglu-

tineerd. WIENER stelde de naam Rh'' voor deze nieuw ontdekte subgroep voor en de naam anti Rh'' voor het 30 % anti Rh₂ serum.

Door RACE en TAYLOR was deze subgroep eveneens gevonden en Rh_x genoemd. Zij aanvaardden de naam Rh'' van WIENER.

Daar deze subgroepen niet met de „standard” 85 % sera reageerden, waren ze bij het routine-onderzoek altijd onder de Rh negatieven gerekend. De namen der subgroepen Rh' en Rh'' werden algemeen door de andere onderzoekers overgenomen; over de nomenclatuur der antisera werd men het echter niet eens, hetgeen een verwarring tengevolge had.

Er bleken ook mensen voor te komen, wier erythrocyten alleen door de 85 % sera geagglutineerd werden en niet door de 70 % en 30 % sera. Deze subgroep werd door WIENER Rh (zonder bijschriften) genoemd. Door RACE en zijn medewerkers werd echter de naam Rh₀ voorgesteld, welke sindsdien algemeen aanvaard is.

Met deze 6 subgroepen Rh₁, Rh₂, Rh₀, rh, Rh' en Rh'' waren alle belangrijke Rh subgroepen ontdekt en met behulp hiervan konden onbekende sera worden onderzocht.

Door RACE (127) werd nog een zeldzaam voorkomende Rh subgroep ontdekt, aan welke de naam Rh_y werd gegeven, welke naam later in Rh_z veranderd werd toen bleek, dat de reacties met de verschillende agglutinines overeenkwamen met die van de subgroep Rh_z.

Er ontstonden nu moeilijkheden om de waargenomen reacties van antigenen en antilichamen te begrijpen en in een passend schema te brengen. Vele vragen kwamen naar voren; bijv. waarom reageert het St serum, behalve met de Rh negatieve, ook met de Rh₂ cellen; waarom reageert het anti Rh₁ serum, behalve met de Rh₁ erythrocyten, ook met de Rh' erythrocyten en het anti Rh₂ serum, behalve met de Rh₂ roode bloedcellen, ook met de Rh'' erythrocyten?

De Engelsche geneticus R. A. FISHER (18) probeerde in 1944 de verschillende waarnemingen in een passend schema onder te brengen. Hij ging hiertoe van de hypothese uit, dat elk der Rhesus-genen is opgebouwd uit 3 zgn. „elementaire” genen. Deze zouden ieder voor zich een component zijn van

een allelomorph paar en FISHER noemde deze paren C-c, D-d en E-e, waarin de hoofdletters de dominante component voorstellen.

Combinaties van deze genen maken 8 varianten mogelijk, n.l. CDE, CDe, CdE, Cde, cDE, cDe, cdE en cde.

Waar reeds 7 Rhesus subgroepen waren gevonden, werd door deze hypothese het bestaan van een 8ste subgroep voor-
speld.

De verschillende Rh subgroepen kregen in dit schema hun plaats toegewezen, n.l.

Rh ₁	CDe	Rh'	Cde
Rh ₂	cDE	Rh''	cdE
rh	cde	Rh _z	CDE
Rh ₀	cDe	Rh _y	CdE (nog niet gevonden).

De Rh_y subgroep, die reeds was waargenomen, zooals boven vermeld, bleek de reacties te vertoonen, die de Rh_z subgroep zou moeten geven, zoodat besloten werd, de naam Rh_y in Rh_z te veranderen en de naam Rh_y te bewaren voor de nog niet gevonden subgroep.

De antisera zouden nu agglutinines bevatten tegen de componenten dezer genen, bijv. anti-C, anti-D, anti-E, anti-c, anti-d, anti-e, of anders aangeduid (volgens FISHER), resp. I , Δ , H , γ , δ , η of meerdere agglutinines, bijv. anti-C + anti-D, of anti-D + anti-E. Het 85 % serum zou dan het anti-D serum zijn en hiermede zou meteen verklaard zijn, waarom het zoowel met de subgroepen Rh₁, als met de subgroepen Rh₂ agglutinatie geeft, daar deze beide de component D bevatten.

Het 70 % serum is anti-C en reageert met de Rh₁ groep, die dezen component bevat, evenals met de subgroepen Rh' en Rh_z en de nog niet waargenomen subgroep Rh_y, die den component C bevatten; echter niet met de Rh₂ groep.

Deze uitkomsten bleken in overeenstemming met de waarnemingen. Het 30 % serum, dat reeds anti-Rh₂ werd genoemd, is het anti-E serum en reageert met de subgroepen, die den component E bevatten, n.l. Rh₂, Rh'', Rh_z en Rh_y.

Tenslotte vindt ook het merkwaardige St-serum hier zijn plaats in overeenstemming met de waargenomen reacties. Dit

anti-serum, dat het agglutinine anti-c zou bevatten, moet reageeren met alle subgroepen, die den component c bevatten en dit zijn rh, Rh₂, Rh₀ en Rh". Dit werd eveneens door de waarneming bevestigd. Ook de veronderstelling van RACE, dat de St-negatieven tot het genotype Rh₁Rh₁ behooren, vindt hier zijn steun, daar alle heterozygoten den factor rh bevatten en dus St-positief zijn, en slechts de genotypes, die den factor c missen, St-negatief kunnen zijn. Dit zijn dan Rh₁Rh₁, Rh'Rh', Rh₂Rh₂ en Rh_yRh_y, waarvan de laatste 3 zoo zeldzaam zijn, dat practisch het geheele aantal der 20 % St-negatieven op rekening van het genotype Rh₁Rh₁ komt. Verder zijn natuurlijk ook de zeldzame genotypes Rh₁Rh', Rh₁Rh₂, Rh₁Rh_y, Rh'Rh₂, Rh'Rh_y en Rh₂Rh_y St-negatief.

Het schema van FISHER ziet er dan als volgt uit:

Reacties der Rh antigenen met Rh antilichamen:

ANTI-LICHAMEN	Rh ₁ CDe	rh cde	Rh ₂ cDE	Rh ₀ cDe	Rh' cdE	R' Cde	Rh ₂ CDE	Rh _y c dE
Anti-C (Γ)	+	—	—	—	—	+	(+)	(+)
Anti-D (Δ)	+	—	+	+	—	—	(+)	(—)
Anti-E (H)	—	—	+	—	+	—	+	(+)
Anti-c (γ)	—	+	+	+	+	—	—	(—)
Anti-d (δ)	(—)	(+)	(—)	(—)	(+)	(+)	(—)	(+)
Anti-e (η)	(+)	(+)	(—)	(+)	(—)	(+)	(—)	(—)

(Ontleend aan RACE 197).

De tusschen haakjes geplaatste reacties waren, toen FISHER zijn hypothese opstelde, nog niet waargenomen.

Met de 4 eerste sera werden bij 927 donores de volgende resultaten verkregen (RACE en FISHER 130)):

Rh ₂ rh :	12,19 %	(Hierbij is inbegrepen het genotype
Rh ₁ Rh ₂ :	13,59 %	Rh ₂ Rh ₂ dat ± 2,9 % omvat).
Rh ₁ rh :	35,17 %	
rh rh :	14,78 %	
Rh ₁ Rh ₁ :	19,74 %	
Rh'' rh :	1,29 %	
Rh ₀ rh :	2,48 %	
Rh' rh :	0,65 %	
Rh ₁ Rh ₂ :	0,11 %	

Totale frequentie der genen:

Rh ₁	:	43,61 %
rh	:	37,90 %
Rh ₂	:	12,80 %
Rh ₀	:	3,05 %
Rh''	:	1,70 %
Rh'	:	0,81 %
Rh ₂	:	0,13 %
Rh _y	:	(waarde niet meer dan 0,005 %).

Intusschen heeft FISHER's theorie zijn waarde bewezen door de reacties van het anti-e serum te voorspellen, hetgeen later is uitgekomen.

A. E. MOURANT 104) beschreef n.l. in 1945 een mannelijken patiënt met bloedgroep O, lijdende aan een haemolytische anaemie van onbekenden oorsprong, die reeds talrijke malen bloedtransfusies had gehad met ongeselecteerd O bloed en tenslotte transfusiereacties begon te vertoonen. Zijn serum bevatte een agglutinine, dat 96 % van alle O erythrocyten agglutineerde. In sommige gevallen trad sterke agglutinatatie op (éénmaal gaf het serum nog in verdunning van 1 : 640 agglutinatatie), in andere gevallen was de agglutinatatie slechts zwak.

Van 662 ongeselecteerde O donores gaven 27, d.i. 4,1 %, met het serum geen agglutinatatie. Met de reeds bekende sera werden van genoemden patiënt, en van de erythrocyten welke met zijn serum geen agglutinatatie gaven, de genotypen bepaald en deze bleken te zijn:

Patiënt: Rh₂Rh₂ of Rh₂rh

(deze waren immers zooals we reeds zagen, met de bekende sera niet te onderscheiden).

Vader van de patiënt: Rh₂Rh₂ of Rh₂rh,

Eenig kind van patiënt: Rh₁Rh₂.

De anderen vielen in de klasse Rh₂Rh₂ of Rh₂rh of
in de klasse Rh''Rh'' of Rh''rh.

Rh negatieve donores gaven met het serum allen een sterke reactie en eveneens positief waren de subgroepen Rh₁, Rh' en Rh₀.

Deze reacties komen dus overeen met het door FISHER voorspelde antiserum anti-e, dat met de subgroepen Rh_1 , Rh' , Rh_0 , rh agglutinatief geeft en dus ook met alle heterozygoten, ook van het type Rh_2rh , $Rh''rh$, Rh_zrh of Rh_yrh ; alleen reageert het niet met de homozygoten Rh_2Rh_2 , $Rh''rh''$, Rh_zRh_z en Rh_yRh_y , waarvan de laatste drie door hun groote zeldzaamheid practisch verwaarloosd kunnen worden.

Volgens de frequentieberekening kan slechts 2,9 % van de bevolking negatief zijn ten opzichte van het nieuwe serum, terwijl MOURANT vond 4,1 %. Hij weet dit aan enkele zwakke reacties, die als negatief werden beoordeeld, doch eigenlijk positief hadden moeten zijn. Het verschijnsel deed zich n.l. voor, dat het serum sterke en zwakke reacties vertoonde: sterke reacties met die genotypes, welke twee factoren bevatten, die met het serum agglutinatief konden geven, bijv. Rh_1Rh_1 , rhrh enz., en zwakke reacties met de genotypes, die slechts één factor hiervan bezaten (bijv. Rh_1Rh_2 , Rh_2rh , enz.).

Die verschijnsel had zich ook reeds bij het St-serum voorgedaan, waar eveneens sterke en zwakke agglutinaties optraden, afhankelijk van de aanwezigheid van één of van twee factoren c, die met het serum anti-c konden reageeren (zgn. „single”- en „double dose” effect).

Het belangrijkste resultaat, dat het nieuwe serum voor de herkenning der genotypes opleverde, was, dat nu de homozygote Rh_2Rh_2 en de heterozygote Rh_2rh erythrocyten serologisch van elkaar onderscheiden konden worden (welke resp. — en + reacties geven), hetgeen voordien niet het geval was. In vele opzichten gelijkt het serum op het St-serum, waarmee voor het eerst de homozygote Rh_1Rh_1 , en de heterozygote Rh_1rh erythrocyten konden worden onderscheiden.

Hier volgt nog een beschrijving van het ontstaan van het St-serum, zooals die in 1944 door MACCALL-RACE en TAYLOR 96) is gegeven:

Vader: A_1 , MN, (P?), Rh+ en St+	genotype: Rh_1rh .
Moeder: O, MN, P—, Rh+ en St—	genotype: Rh_1Rh_1 .
1e kind: O, N, P—, Rh+ en St+	genotype: Rh_1rh .

2de kind dood aan erythroblastosis foetalis. Geen Rh-onderzoek mogelijk.

3de kind icterus gravis vanaf 2de dag.

O, MN, P—, Rh+ en St+ genotype: Rh₁rh

De moeder is dus zeer waarschijnlijk geïmmuniseerd door het antigeen rh, dat het foetus van den vader geërfd had, doch dat de moeder niet bezat. Zij heeft als reactie hierop anti-rh agglutinines gevormd. Dat het gevormde serum ook reageert met Rh₂ erythrocyten, waartegen de moeder niet is geïmmuniseerd, kan alleen met behulp van FISHER's hypothese worden verklaard.

Zoo is tot nog toe FISHER's veronderstelling omtrent de structuur der Rh antigenen wel de meest aanvaardbare werkhypothese, al moet erkend worden, dat vele Amerikanen haar niet toepassen en WIENER's nomenclatuur voor de antisera gebruiken (zie blz. 28).

Het spreekt vanzelf, dat thans ook de opvatting, dat de Rh positieve subgroepen in hun overerving dominant zouden zijn ten opzichte der Rh negatieve subgroepen, in deze algemeenheid onhoudbaar is geworden. Immers, door de ontdekking der sera, die met de Rh negatieve subgroepen agglutinaties geven en met de Rh positieve niet, is de vraag of een Rh-geen dominant is, afhankelijk geworden van het serum, waarmee men zijn onderzoek verricht. Inderdaad zijn met het eerstgevonden 85 % standard anti-Rh serum (anti-D), de Rh₁ en Rh₂ subgroepen bij hun overerving dominant ten opzichte van de subgroep rh (kortweg genoemd Rh negatief) en alle heterozygoten, kinderen van ouders met het genotype Rh₁Rh₁ en rhrh, zijn met dit serum positief.

Indien men echter de agglutinaties verricht met het serum St (anti-c), dan wordt de factor rh dominant overgeërfd. Immers bij een huwelijk van een Rh₁Rh₁ man met een rhrh vrouw, is de man St negatief, de vrouw St positief en de kinderen, welke allemaal tot het genotype Rh₁rh behooren, zijn, dank zij de factor rh, ook St positief en vertoonen dus in hun phaenotype dezelfde reacties als de moeder. Waar echter in de groote meerderheid der gevallen het anti-D serum gevormd

wordt, moet men wel aannemen, dat de subgroepen, welke deze factor bevatten, b.v. Rh_1 en Rh_2 , sterker antigeen werkzaam zijn dan die, welke haar missen (bijv. rh).

Zoowel RACE als WIENER laten, indien zij de Rh -genen willen aanduiden en niet de genotypes, sinds korten tijd de h weg en spreken dan kortweg van R_1 , R_2 , r , R_0 enz.

Daar het antiserum anti- d (δ) nog niet is gevonden, kunnen verschillende genotypes nog niet serologisch worden onderscheiden. Met de 5 bekende antisera Γ , Δ , H , γ en η zullen bijv. Rh_1Rh_1 erythrocyten (CDe/CDe) dezelfde reacties vertoonen als Rh_1Rh' erythrocyten (CDe/Cde), daar ze alle componenten gemeen hebben, behalve de factor d welke alleen in het laatst genoemde genotype voorkomt.

Met het hypothetische anti- d -serum zouden de Rh_1Rh_1 erythrocyten geen agglutinatie, de Rh_1Rh' erythrocyten wel agglutinatie geven.

Wij laten hier een lijst volgen van de agglutinaties, welke de verschillende genotypes met de 5 bekende antisera zullen geven. Slechts de genotypes welke de subgroep Rh_y bevatten zijn, wegens de groote zeldzaamheid hiervan, achterwege gelaten.

Indien eenige genotypes dezelfde reacties met de antisera geven, kan dus niet met zekerheid worden uitgemaakt, tot welk genotype de te onderzoeken erythrocyten behooren. Het meest frequent voorkomende genotype ligt dan wel het meest voor de hand en verder kan familieonderzoek aanknoopingspunten geven over de waarschijnlijkheid van het genotype.

		Γ	Δ	H	γ	η	
Rh_1Rh_1	CDe/CDe	+	+	—	—	+	zelfde reacties als Rh_1Rh'
Rh_1Rh_2	CDe/cDE	+	+	+	+	+	„ „ „ Rh_1Rh'' , Rh_2Rh' Rh_2rh , Rh_0Rh_z
Rh_1rh	CDe/cde	+	+	—	+	+	} zelfde reacties als Rh_0Rh'
Rh_1Rh_0	CDe/cDe	+	+	—	+	+	
Rh_1Rh'	CDe/Cde	+	+	—	—	+	
Rh_1Rh''	CDe/cdE	+	+	+	+	+	
Rh_1Rh_z	CDe/CDE	+	+	+	+	—	} zelfde reacties als $Rh''Rh_2$
Rh_2Rh_2	cDE/CDE	—	+	+	+	—	
Rh_2rh	cDE/cde	—	+	+	+	+	
Rh_2Rh_0	cDE/cDe	—	+	+	+	+	
Rh_2Rh'	cDE/Cde	+	+	+	+	+	} „ „ „ Rh_0Rh''
Rh_2Rh''	cDE/cdE	—	+	+	+	—	

		<i>I</i>	<i>A</i>	<i>II</i>	γ	η	
Rh ₂ Rh _z	cDE/CDE	+	+	+	+	—	zelfde reacties als Rh''Rh _z
rh rh	cde/cde	—	—	—	+	+	
rh Rh ₀	cde/cDe	—	+	—	+	+	„ „ „ Rh ₀ Rh ₀
rh Rh'	cde/Cde	+	—	—	+	+	
rh Rh''	cde/cdE	—	—	+	+	+	
rh Rh ₂	cde/CDE	+	+	+	+	+	
Rh ₀ Rh ₀	cDe/cDe	—	+	—	+	+	
Rh ₀ Rh'	cDe/Cde	+	+	—	+	+	
Rh ₀ Rh''	cDe/cdE	—	+	+	+	+	
Rh ₀ Rh _z	cDe/CDE	+	+	+	+	+	
Rh'Rh'	Cde/Cde	+	—	—	—	+	
Rh'Rh''	Cde/cdE	+	—	+	+	+	
Rh'Rh _z	Cde/CDE	+	+	+	—	+	
Rh''Rh''	cdE/cdE	—	—	+	+	—	
Rh''Rh _z	cdE/CDE	+	+	+	+	—	
Rh _z Rh _z	CDE/CDE	+	+	+	—	—	

WIENER houdt nog aan zijn eigen nomenclatuur vast, daar deze naar zijn meening eenvoudiger is dan de benaming van FISHER en het invoeren van de nieuwe namen C, D en E niet noodzakelijk is.

Wij zagen reeds, dat de namen der Rh subgroepen, grootendeels van WIENER afkomstig, door de andere onderzoekers werden aanvaard, zoodat hierin geen moeilijkheid meer schuilt.

Wat de antilichamen betreft, is de nomenclatuur van WIENER door de Engelsche onderzoekers verlaten. WIENER zelf noemt het 70 % anti Rh₁ serum anti Rh', daar de Rh' erythrocyten door dit serum worden geagglutineerd. Oorspronkelijk was de naam anti Rh' gebruikt voor die sera, welke een mengsel vormden van de sera anti-Rh₁ en standard Rh. Het 30 % anti-Rh₂ serum wordt wegens de agglutinatie der Rh'' erythrocyten anti-Rh'' genoemd. Ook deze naam was tevoren voor een ander serum gebruikt, n.l. voor het mengsel van anti-Rh₂ en standard Rh. Tenslotte wordt het 85 % standard Rh serum nu anti-Rh₀ genoemd, daar de Rh₀ erythrocyten door dit serum worden geagglutineerd en door geen der beide andere.

De Rh₁ subgroep behoort volgens WIENER eigenlijk Rh'₀ te heeten, daar agglutinatie optreedt met de anti-Rh₀ en anti-Rh' sera, en op dezelfde wijze moet Rh₂ eigenlijk genoemd worden Rh''₀ wegens de agglutinatie door de anti-Rh₀ en anti-Rh'' sera.

De namen Rh_1 en Rh_2 zijn dus afkortingen, die het spraakgebruik vergemakkelijken, doch voor den niet-ingewijde bemoeilijken zij het inzicht in WIENER's nomenclatuur.

Met de ontdekking van het Hr serum door LEVINE en het St serum door RACE en TAYLOR gingen de meeningen omtrent de juiste nomenclatuur nog meer uit elkaar.

RACE deelde mede, dat zijn serum agglutinatie teweegbracht met de subgroepen Rh_2 , Rh'' , rh en Rh_0 , en WIENER kon, toen goede anti-Hr sera waren verkregen, beaamen, dat deze subgroepen „de Hr-factor” bevatten, zooals hij het uitdrukte. WIENER zag, dat de subgroepen, die door het anti-Hr serum werden geagglutineerd, niet reageerden met het anti- Rh' serum en omgekeerd. Hij veronderstelde naar aanleiding hiervan een verband tusschen de subgroep Rh' en de factor Hr, waarvoor hij nu de naam Hr' voorstelde.

De factoren Rh' en Hr' zouden een systeem vormen als de M en N groepen. Deze gedragen zich in hun overerving zoodanig, dat of de M, of de N, of beide aanwezig zijn, doch nooit zullen beiden ontbreken. Dit is inderdaad bij deze Rh factoren ook het geval.

MOURANT ontdekte een tweede Hr serum (het door hem beschreven anti-e of η serum), zoodat door WIENER een tweede Hr-factor aangenomen moest worden. Op overeenkomstige wijze bleek hier het verband met de Rh'' subgroep en WIENER stelde voor deze factor de naam Hr'' en voor het serum de naam anti- Hr'' voor.

Ook WIENER verwacht nu de ontdekking van het nog onbekende zesde serum, waarvan het bestaan door FISHER is voorspeld (zie schema blz. 23): het anti-d serum (δ), dat volgens WIENER anti- Hr_0 zal heeten.

Hoewel dus oppervlakkig beschouwd groote verschillen in opvatting tusschen WIENER en zijn Engelsche collegae schijnen te bestaan, liggen toch aan hun beider nomenclatuur dezelfde waarnemingen ten grondslag. Dit geeft goede hoop, dat in de toekomst één nomenclatuur als algemeen geldend zal worden gebruikt, en dat de verwarring, ontstaan door het gebruik van twee naamstelsels, zal verdwijnen.

Wij laten hier een schema volgen, waarin de verschillende

nomenclaturen der Rh-antilichamen naast elkaar zijn geplaatst:

NAMEN DER ANTISERA

RACE 1943		WIENER	CAPPELL, FISHER en RACE
85 %	Standard anti-Rh	anti-Rh ₀	anti-D of <i>A</i>
70 %	anti-Rh ₁	anti-Rh'	anti-C of <i>I'</i>
30 %	KJ = anti-Rh ₂	anti-Rh''	anti-E of <i>H</i>
80 %	St	anti-Hr'	anti-c of γ
96 %		anti-Hr''	anti-e of η

Het aantal waargenomen antigenen en antilichamen, dat behoort tot de Rhesus groep, is echter met de reeds genoemde niet uitgeput.

CALLENDER, RACE en PAYKOÇ 16) namen in 1945 in Oxford een patiënt waar, die na herhaalde bloedtransfusies atypische agglutinines had gevormd. Deze gaven, behalve met erythrocyten van den laatsten donor, ook agglutinaties met andere erythrocyten van dezelfde bloedgroep volgens het ABO systeem, zelfs met sommige erythrocyten van dezelfde Rh subgroep. De patiënt, lijdende aan een lupus erythematosus diffusus, had een serie bloedtransfusies gekregen wegens sterke anacmie en behoorde tot de bloedgroep O, M, P, Rh₁Rh₁. Na een transfusie met bloed van het genotype rhrh werd bij onderzoek van het serum een agglutinine gevonden, dat identiek was met het St serum (γ), maar bovendien bevatte het serum een agglutinine tegen de cellen van den donor, en tegen 8 à 9 % van de Engelsche bevolking, onafhankelijk van ABO, MN, P of Rh bloedgroepen. Het serum werd, naar de naam van den donor, anti-Lutheran genoemd. De agglutinines verdwenen geleidelijk uit het serum. Toen echter een nieuwe transfusie werd gegeven, verscheen een nieuw antilichaam (anti-Willis genoemd), en ook een volgende donor bleek het Willis-antigeen te bezitten, daar ook diens erythrocyten werden geagglutineerd. In tegenstelling tot het Lutheran antigeen en antilichaam bleek dit Willis-antigeen niet onafhankelijk van de Rh bloedgroep (wel daarentegen onafhankelijk van ABO, MN en P stelsels).

Het Willis-antigeen bleek aanwezig in ongeveer 7 % van de Rh_1Rh_1 erythrocyten en niet in de Rh_2Rh_2 erythrocyten.

Verder onderzoek deed uitkomen, dat het Willis-antigeen moest worden beschouwd als een derde allelomorph van de elementaire genen C en c. Het Willis-antigeen is daarna C^w genoemd en het antilichaam anti- C^w . Het C^w antigeen wordt dominant volgens MENDEL overgeërfd.

De frequentie der drie allelomorphen is berekend (op de Engelsche bevolking):

$$C: 43 \%, \quad C^w: 1 \%, \quad c 56 \%.$$

Waarschijnlijk bevat ongeveer de helft der anti- Rh_1 sera behalve het anti-C agglutinine nog het anti- C^w agglutinine. Waarom het antigeen C^w toch zoo zeldzaam voorkomt is nog onverklaard.

Tenslotte vormde dezelfde patiënt nog een antilichaam tegen de erythrocyten van een donor, LEVAY geheeten. Van dit anti-Levay agglutinine kon geen verwantschap met de Rh-agglutinines worden aangetoond. Ook werd het zeer zeldzame anti-N agglutinine gevormd.

STRATTON (150) beschreef kortgeleden erythrocyten, welke met sommige anti-D sera agglutinatie gaven en met andere niet. RACE (197) kon zijn waarneming bevestigen. STRATTON meende, dat hiermede een met de C^w overeenkomstige factor in de D-d allomorphen gevonden is, welke hij de naam van D^u gaf. WIENER (185) nam eenige malen afwijkende reacties van erythrocyten waar met zijn sera, en schreef deze toe aan het bestaan van intermediaire genen. STRATTON veronderstelt nu, dat deze intermediaire genen tot het type D^u behooren.

Het is begrijpelijk, dat het vinden van deze nieuwe antigenen het aantal mogelijke combinaties van genotypes weer enorm veel grooter maakt en het heeft er allen schijn van, dat, gezien de groote individualiteit der erythrocyten-antigenen, ook in de toekomst nog meerdere zullen worden gevonden.

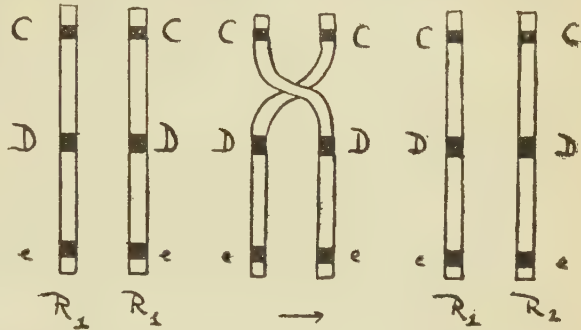
Het schema van FISHER ziet er na de ontdekking van de component C^w als volgt uit:

REACTIES VAN ANTIGENEN EN ANTILICHAMEN vlg. FISHER (NA ONTDEKKING VAN DE C_w FACTOR)

Antigenen → Antilichamen ↓	R ₁ CDe	R ₂ cDe	r cde	R ₀ cDe	R' cdE	R _z CDE	R _y CdE	C ^w De	C ^w DE	C ^w dE
Anti C = I	+	-	-	-	-	+	(+)	-	(-)	(-)
Anti D = I	+	+	-	+	-	+	(-)	+	(+)	(-)
Anti E = H	-	+	-	-	+	+	(+)	-	(+)	(+)
Anti c = γ	-	+	+	+	+	-	(-)	-	(-)	(-)
Anti d = δ	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
Anti e = η	+	-	+	(+)	-	(-)	(-)	+	(-)	(-)
Anti C ^w = I ^w	-	-	-	-	-	-	(-)	+	(+)	(+)

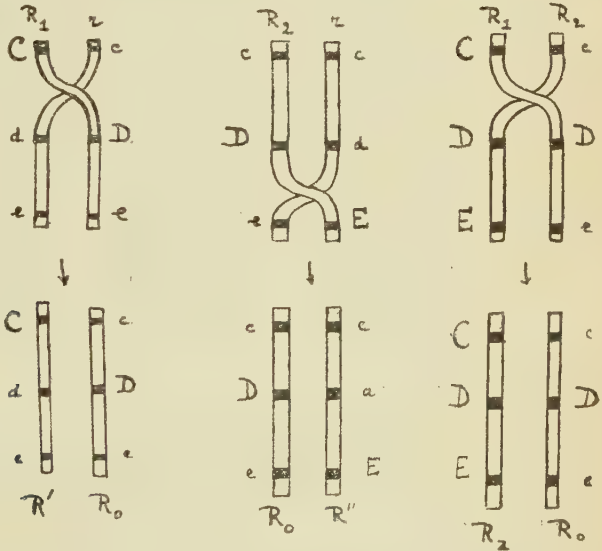
Binnen het omliggende gebied zijn de reacties aangegeven welke reeds bekend waren, toen FISHER zijn schema opstelde. De tusschen haakjes geplaatste reacties zijn ook thans nog niet waargenomen (Naar RACE 197)

FISHER meent, dat de zeldzaam voorkomende genen R_0 , R' , R'' en R_z zouden ontstaan door overkruising der chromosomen uit de meer frequent voorkomende genen R_1 , R_2 en r . Bij de homozygote genotypes levert overkruising uiteraard geen nieuwe combinaties der genen op; bij het genotype Rh_1Rh_1 bijv. blijft na overkruising der chromosomen het genotype Rh_1Rh_1 bestaan:



Indien echter overkruising optreedt bij heterozygote genotypes, treden *wel* nieuwe genotypes op. De 3 heterozygote genotypes, welke bij de drie meest frequent voorkomende subgroepen kunnen voorkomen zijn:

Rh_1rh (CDe/cde), Rh_2rh (cDE/cde) en Rh_1Rh_2 (CDE/cDE) en overkruising levert de volgende genotypes op:



Overkruising
tusschen
C en D.

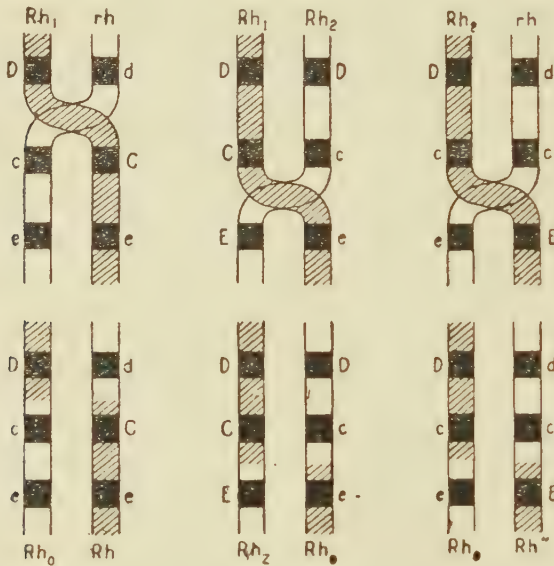
Overkruising
tusschen
D en E.

Overkruising
tusschen
C en D.

De waarneming, dat het R_0 geen ongeveer even frequent voorkomt als de R' , R'' en R_z genen tezamen (zie de frequentie der Rh-genen op blz. 24), steunt deze veronderstelling.

FISHER concludeert uit de verhoudingsgetallen, die aangeven dat het Rh'' geen (1,7 % van het totaal der Rh genen) ten opzichte van het genotype Rh_2rh (ruim 9 % van alle Rh genotypes) veel vaker voorkomt dan het R' geen (0,81 % van het totaal der Rh genen) ten opzichte van het genotype Rh_1rh (35,17 % van alle Rh genotypes) en eveneens veel vaker dan het R_z geen (0,13 %) ten opzichte van het genotype Rh_1Rh_2 (13,59 %), dat de overkruising tusschen de genen D en E (zie boven) het meest frequent voorkomt.

Hij veronderstelt naar aanleiding hiervan, dat in het chromosoom de volgorde zijn zou DCE en niet CDE. Indien n.l. de volgorde DCE is, zal de overkruising tusschen D en E frequenter voorkomen dan de overkruising tusschen D en C of C en E, daar bij elk dezer kruisingen ook D en E kruisen. De overkruisingen der chromosomen kunnen dan aldus worden voorgesteld:



Zoowel overkruising tusschen C en E, als tusschen D en C geeft tevens overkruising tusschen D en E.

(Ontleend aan RACE 213).

Na de ontdekking der nieuwe allelomorphen Cw en Du zal volgens FISHER het gedeelte van het chromosoom, dat voor de kenmerkende

eigenschappen van de Rh bloedgroep aansprakelijk is, er als volgt uitzien:

	D of d of Du
	C of c of Cw
	E of e.

In tegenstelling tot FISHER ziet WIENER het ontstaan der zeldzame subgroepen in het optreden van mutaties. Hij geeft zelf echter toe, dat het aantal mutaties dat noodig is om de zeldzame subgroepen op hun aantal te handhaven grooter is dan eenige andere tot nu toe waargenomen mutatie. WIENER verwerpt FISHER's theorie der overkruising der chromosomen, daar hij vond, dat de Rh_0 subgroep zeer frequent voorkwam bij negers (tot 40 %

(Naar RACE, verslag
Britsch-Zwitser
Medisch congres, in
Schweiz. Med.
Wochenschrift. 76 :
921 : 1946).

van alle negers behoort tot de Rh_0 groep); deze subgroep kan dus niet ontstaan door overkruising uit de Rh_1 , Rh_2 en rh subgroepen, daar dan: 1ste) een enorm aantal overkruisingen zou moeten plaats vinden en 2de) ook de groepen Rh' , Rh'' en Rh_z dan veel frequenter zouden moeten voorkomen, daar ze gelijktijdig

met de Rh_0 groep ontstaan. FISHER meent echter, dat bij verschillende rassen zeer wel andere verhoudingen mogelijk zijn, en meent, dat in het algemeen de zeldzame Rh subgroepen uit de meer frequent voorkomende, door overkruising der chromosomen ontstaan.

RACE en medewerkers 213) berekenden de frequentie-verhoudingen der Rh genen in Engeland en verkregen de volgende uitkomsten:

C: 43,44 %	D: 59,59 %	E: 14,63 %
c: 55,45 %	d: 40,41 %	e: 85,37 %
Cw: 1,11 %		

HOOFDSTUK III

RHESUS-ANTILICHAMEN MET EEN BIJZONDER KARAKTER

In 1944 nam RACE 129) het volgende verschijnsel waar. Wanneer hij aan een mengsel van twee anti-Rh sera, n.l. het 1ste: het standard 85 % serum (anti-D of Δ) dat zoowel Rh_1 als Rh_2 erythrocyten agglutineert, en het 2de: het 70 % anti- Rh_1 serum (anti-C of I') dat van deze twee alleen de Rh_1 erythrocyten agglutineert, cellen toevoegde, behorende tot het genotype Rh_2Rh_2 of Rh_2rh , bleef de verwachte agglutinatie (met het standard 85 % serum) uit.

RACE kon dit verschijnsel aanvankelijk niet verklaren. Een volgende waarneming van RACE was deze: Rh_2 cellen werden gevoegd bij het anti- Rh_1 serum (waarna dus geen agglutinatie optrad) en na eenige minuten werden de erythrocyten van het serum gescheiden. De erythrocyten werden nu weer gesuspenderd in physiologische zoutoplossing en gevoegd bij een standard anti-Rh serum. De agglutinatie bleef nu eveneens uit.

RACE meende nu dit verschijnsel aldus te moeten verklaren: Het anti- Rh_1 serum bevat, behalve het anti-C agglutinine, nog een antilichaam, n.l. een antilichaam, dat zich met Rh_2 erythrocyten verbindt, zonder dat het deze tot agglutinatie brengt. Het verhindert echter, dat de Rh_2 erythrocyten door een anti-D serum, dat daarna wordt toegevoegd, worden geagglutineerd. RACE stelde voor dit bijzondere antilichaam de naam incompleet antilichaam voor.

Onafhankelijk van RACE, maar terzelfdertijd, had WIENER (New York) dezelfde ervaringen opgedaan. Deze onderzoeker noemde het antilichaam, dat agglutinatie van erythrocyten

door een specifiek agglutinine verhinderde, terwijl het zelf niet in staat was agglutinatie te doen optreden, „blocking antibody”.

DIAMOND 33) (Boston) had reeds in 1943 een soortgelijk verschijnsel waargenomen, dat hij niet had kunnen verklaren. Hij veronderstelde, dat in sommige sera een „inhibitor substance” aanwezig was.

Verdere onderzoekingen door RACE verricht, wezen uit, dat slechts een gedeelte van het Rh₂ agglutinogeen (structuur: cDE) werd geblokkeerd door het incomplete antilichaam, n.l. de component D. De Rh₂ erythrocyten werden n.l. ook na de behandeling met het incomplete antilichaam nog wel geagglutineerd door de sera anti-Rh₂ (= anti-E) en St (=anti-c), waaruit bleek, dat de componenten c en E niet geblokkeerd waren.

Het incomplete antilichaam, dat nu, om het te onderscheiden van het agglutinine Δ , korthedshalve Δ' werd genoemd, kan zich verbinden met alle Rh subgroepen, welke de factor D bevatten, n.l.: Rh₁ (CDe), Rh₂ (cDE) en de zeldzamere groepen Rh₀ (cDe) en Rh_z (CDE).

Ook WIENER kon met zijn sera deze uitkomsten bevestigen, al sprak hij van de blokkeering van den factor Rh₀, welke aanwezig was in de agglutinogenen Rh₁, Rh₂ en Rh₀.

Een incompleet antilichaam, dat in staat is, één der andere componenten der Rh agglutinogenen te blokkeeren, is tot nu toe alleen door DIAMOND beschreven, n.l. tegen de factoren Rh' (in de nomenclatuur van FISHER de component C) en Rh'' (vgl. FISHER de component E). Volgens CAPPELL 222) zouden CALLENDER en PAYKOÇ een incompleet antilichaam anti-c hebben gevonden.

Het belang van de bovengenoemde ontdekkingen is, dat in sommige gevallen van erythroblastosis foetalis, ondanks een bestaande immunisatie van de moeder door de Rh factor, het moederlijke serum niet in staat is, erythrocyten van dezelfde bloedgroep volgens het ABO systeem, doch hetzelfde Rh antigeen bevattend als datgene, waardoor de moeder geïmmuniseerd is, te agglutineren.

Door een nieuwe techniek, de zgn. „RACE-WIENER test”, is

het evenwel mogelijk, de immunisatie van de moeder langs indirecten weg toch op het spoor te komen. De techniek van deze RACE-WIENER test zal in een volgend hoofdstuk worden besproken. Hier volgt alleen het principe: Men voegt bij het te onderzoeken serum een erythrocytensuspensie van één der vier bovengenoemde subgroepen, het gemakkelijkst dus Rh₁ of Rh₂ erythrocyten, daar deze het meest frequent voorkomen. Het mengsel wordt gedurende een uur in de broedstoof op 37° C. geplaatst; daarna worden serum en erythrocyten gescheiden en aan de erythrocyten een standard anti-Rh serum (anti-D) toegevoegd, dat dus normaliter de erythrocyten zou moeten agglutineeren. Indien agglutinatie uitblijft of duidelijk zwakker is dan in de contrôle, waar gedurende het eerste uur de erythrocyten in physiol. zoutoplossing in plaats van in het te onderzoeken serum waren gesuspenseerd, is een incompleet antilichaam aanwezig.

RACE en WIENER hebben beiden op de practische beteekenis van deze methode de aandacht gevestigd.

COOMBS en RACE (20) vonden in 1945, dat het incomplete antilichaam meer thermostabiel was dan de echte agglutinines: verwarming van een serum tot 65° C. gedurende 5 minuten, een warmte welke juist niet voldoende is om het serum te doen coaguleeren, vernietigt alle Rh agglutinines, maar niet het incomplete antilichaam. Hetzelfde vond DIAMOND in 1945 voor zijn „inhibitor substance”.

COOMBS en RACE vonden tevens, dat het incomplete antilichaam een ultrafilter, dat impermeabel was voor eiwitmoleculen met een moleculair gewicht van 30.000, niet passeerde. Het moleculair gewicht moest dus 30.000 of meer bedragen.

Een waarneming, door LEVINE en WALLER (88) gedaan, kon door de aanwezigheid van het incomplete antilichaam worden verklaard. Zij vonden n.l. eenige malen een serum, dat bij lage verdunningen niet of slechts weinig agglutineerend werkte en bij hogere verdunningen sterke agglutinatie te zien gaf. Zij beschouwden dit als een zgn. prozone-effect, dat reeds eerder in het gebied der serologie was waargenomen en waarbij in de lagere serum-verdunningen geen agglutinatie optrad.

LEVINE vond nu, dat in deze gevallen het serum zoowel een

anti-Rh agglutinine als een incompleet antilichaam bevatte. Het incomplete antilichaam bezit een lagere titer dan het agglutinine. Wanneer echter Rh+ cellen aan zulk een mengsel worden toegevoegd, wint het incomplete antilichaam het in reactie-snelheid van het agglutinine; de erythrocyten worden door het incomplete antilichaam „geblokkeerd” en er treedt geen of slechts zwakke agglutinatief op. Slechts in de hoogere verdunningen is de werking van het incomplete antilichaam te gering geworden om agglutinatief te verhinderen. Door toevoeging van Rh+ cellen kon het incomplete antilichaam worden verwijderd (geabsorbeerd) en trad ook in de lage verdunningen agglutinatief op.

LEVINE kon hetzelfde verschijnsel nabootsen door bij elkaar te voegen een anti-Rh₀ serum (Δ) en een serum, dat alleen een incompleet antilichaam bevatte (Δ'). Ook hiermee trad een prozone-effect op: in de lage verdunningen werd de agglutinatief met het krachtige anti-Rh₀ serum verhinderd door het incomplete antilichaam.

De pogingen om de immunisatie van de moeder in gevallen van erythroblastosis foetalis aan te toonen, waren sinds het vinden van de RACE-WIENER-test niet ten einde. Weliswaar kon DIAMOND op 500 sera van moeders van kinderen, lijdend aan erythroblastosis foetalis, hetzij met de directe agglutinatiefmethode, hetzij met de RACE-WIENER-test, in 92,8 % der gevallen de immunisatie van de moeder aantoonen, maar er bleven dus nog steeds gevallen over, waar klinisch de diagnose wel vaststond, doch de immunisatie niet kon worden aangetoond.

DIAMOND (194) beschreef in 1945 een nieuwe en eenvoudige methode om antilichamen aan te toonen: op een voorwerpglas werden samengebracht een druppel van het te onderzoeken serum en een druppel Rh+ bloed. Binnen eenige seconden tot minuten trad agglutinatief op, indien de proef positief uitviel. De proef gelukte het best, indien ze bij 37° C. werd uitgevoerd. DIAMOND merkte op, dat de proef niet gelukte, indien hij met in physiol. zoutoplossing uitgewassen erythrocyten werkte. Hij gebruikte dan ook ongewassen oxalaat- of citraatbloed, of erythrocyten, die in plasma, serum

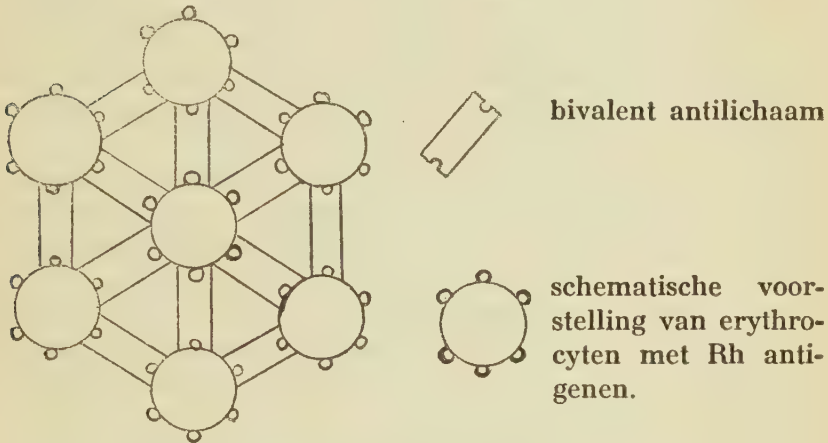
en later, toen dit nog beter bleek te zijn, in albumine waren gesuspenderd. DIAMOND 34) kon met deze methode in deze zelfde sera van de moeders van kinderen met erythroblastosis foetalis in 99,8 % der gevallen de immunisatie van de moeder aantoonen. Deze proef geeft alleen geen specificiteit der antisera aan, m.a.w. er kan niet mee bepaald worden, welke de structuur der sera is en ze heeft dan ook de buisjes-methode, welke meer tijd vereischt, niet verdrongen.

WIENER 180) kreeg in 1946 een grooter aantal agglutinaties met zijn sera, indien hij de erythrocyten niet suspenderde in physiol. zoutoplossing, zooals tot dien tijd steeds gebruikelijk was geweest, (behalve bij de voorwerpglasmethode van DIAMOND), maar in plasma of serum en hij gebruikte hiervoor, ter vermijding van α en β agglutinines, AB serum. Het verschil zou hierin bestaan, dat voor agglutinatie van de erythrocyten bij aanwezigheid van een incompleet antilichaam nog een derde factor noodig is, die in elk normaal serum aanwezig is. Deze stof, van eiwitachtige structuur en volgens WIENER waarschijnlijk identiek met het zgn. X proteïne, dat PEDERSEN in normale sera had aangetoond, wordt door WIENER conglutinine genoemd. Het bezit de eigenschap om de erythrocyten, welke zich met het incomplete antilichaam hebben verbonden, hierdoor „geblokkeerd” zijn of, zooals WIENER en RACE het uitdrukken, „gesensibiliseerd” zijn, tot samenklontering te brengen. Het conglutinine dissocieert echter bij aanwezigheid van water en wordt daardoor onwerkzaam. Hierdoor wordt het negatief uitvallen van de proeven verklaard, indien physiol. zoutoplossing wordt gebruikt om de erythrocyten te suspendeeren. Daar het conglutinine bestand was tegen verhitting tot 60° kon het niet identiek zijn met het complement.

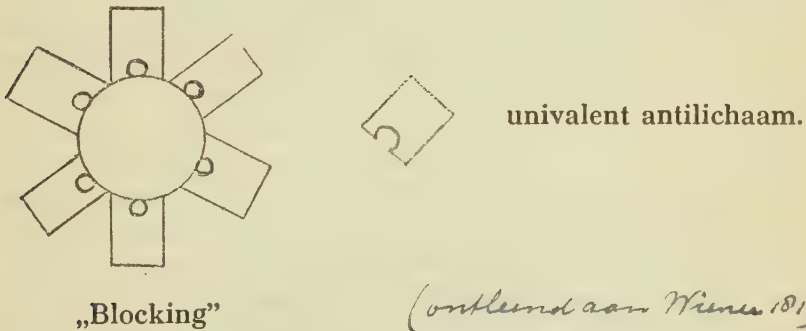
WIENER zag de overeenkomst van zijn „conglutination test” met de „slide test” van DIAMOND. Hij meende dan ook, dat deze laatste test zou berusten op het feit, dat DIAMOND plasma, serum of albumine gebruikte, waarin het conglutinine aanwezig was; en het mislukken van de slide test, indien physiol. zoutoplossing werd gebruikt om de erythrocyten te suspendeeren, steunde deze veronderstelling.

WIENER stelde naar aanleiding van deze waarnemingen

de theorie op, dat de Rh antilichamen konden worden onderscheiden in univalente en bivalente antilichamen. De univalente antilichamen worden door WIENER glutinines genoemd; ze zijn waarschijnlijk identiek met de blocking-antibodies. De echte agglutinines zouden bivalent zijn, d.w.z. het antilichaammolecuul bevat twee (misschien zelfs meer) combinerende groepen voor het corresponderende antigeen. Bij de antigeen-antilichaam reactie wordt dan een netwerk gevormd:



Bij combinatie der univalente antilichamen met het antigeen treedt „blocking” op.



(ontleend aan Wiener 1951).

Langs geheel anderen weg bereikten COOMBS, MOURANT en RACE een verbetering in de techniek van het aantoonen der

immunisatie van de moeder. Zij gingen uit van de gedachte, dat erythrocyten, die door het incomplete antilichaam waren gesensibiliseerd, doch niet geagglutineerd waren, het antilichaam (een globuline) aan het oppervlak zouden hebben geadsorbeerd. Wellicht kon door toevoegen van een serum, dat antilichamen tegen menschelijk globuline bevatte, een reactie worden teweeg gebracht, die voor het oog waarneembaar was. Zij immuniseerden hiertoe konijnen met menschelijk globuline, of, daar dit gemakkelijker beschikbaar was, met menschelijk serum. Na zorgvuldige absorptie van het konijnerserum om alle agglutinines te verwijderen, welke tegen menschelijke erythrocyten gericht waren en opgewekt door eventueel in het ingespoten serum aanwezige oplosbare antigenen, bleef over het zgn. „anti-human-globulin” serum.

Indien nu het te onderzoeken serum een incompleet Rhesus antilichaam bevat en het serum is gedurende een uur op 37° C. met Rh+ erythrocyten in contact geweest, dan zijn deze erythrocyten gesensibiliseerd, doch niet geagglutineerd. Deze bloedlichaampjes worden zorgvuldig uitgewassen met physiol. zoutoplossing, ten einde elk spoor van het serum te verwijderen, terwijl het incomplete antilichaam nog aan de erythrocyten geadsorbeerd blijft.

Nu wordt op een glasplaat een druppel van deze gesensibiliseerde erythrocyten-suspensie samengebracht met het anti-human-globulin serum en er treedt binnen zeer korten tijd (1—2 minuten) een duidelijk zichtbare agglutinatie op. Deze proef bleek betrouwbaar en wordt dan ook door RACE en zijn medewerkers regelmatig toegepast, indien de RACE-WIENER-test, welke toepassing geen bijzonder materiaal vereischt, negatief is.

De proef met anti-human-globulin serum wordt de *indirecte COOMBS-test* genoemd, om haar te onderscheiden van de directe COOMBS-test, waarmee men in korten tijd sensibilisatie van een kind kan aantonen, van wie vermoed wordt, dat het aan morbus haemolyticus neonatorum lijdt.

De gedachtengang is immers deze: Indien de moeder door het foetus geïmmuniseerd is en antilichamen heeft gevormd, zullen de erythrocyten van het kind, zoal niet geagglutineerd,

dan toch gesensibiliseerd zijn (al naar gelang agglutinine of „incompleet anti-lichaam” gevormd is). Het is dus niet noodig, zooals bij de indirecte test, serum van de moeder met erythrocyten van het kind gedurende een uur bij 37° C. op elkaar te laten inwerken. Men kan in deze gevallen direct op de glasplaat of voorwerpglas een druppel bloed van het kind en een druppel anti-human-globulin serum bij elkaar voegen en ook hier is, wanneer agglutinatie optreedt, de sensibilisatie der kinderlijke erythrocyten door de moederlijke antilichamen aangetoond. Daar deze test zeer weinig tijd vergt, kan dus in gevallen van vermoeden op morbus haemolyticus neonatorum, reeds snel na de geboorte van het kind een antwoord op de vraag: immunisatie van de moeder al dan niet, worden gegeven. *)

Voor uitvoeriger bespreking der techniek zie hoofdstuk IX.

Wanneer men een goed incompleet-antilichaam bevattend serum heeft, kan men Rh₁ erythrocyten laten reageeren, alsof het Rh' erythrocyten waren. Immers, brengt men de Rh₁ erythrocyten met het incomplete antilichaam gedurende een uur op 37° C., dan is de component D geblokkeerd en het Rh₁ antigeen (CDe) gaat zich gedragen als een Rh' antigeen (Cde). Men zal hiervoor liever een heterozygoot individu uitzoeken (Rh₁rh = CDe/cde) dan een homozygoot (Rh₁Rh₁ = CDe/CDe), daar één factor D zich gemakkelijker laat blokkeeren dan twee.

Op overeenkomstige wijze kan men de Rh₂ erythrocyten (cDE) zich laten gedragen, als waren ze Rh'' erythrocyten (cdE).

Deze werkwijzen kunnen van voordeel zijn, indien een serum moet worden getest ten opzichte der zeldzamere subgroepen. Draggers van dergelijke zeldzame subgroepen zijn n.l.

*) Waarschijnlijk reikt het belang van de COOMBS-test nog verder dan het aantoonen van Rh-immunisatie. BOORMAN, DODD en LOUITIT (216) deelden n.l. mede dat zij in 5 gevallen van verworven haemolytische icterus met behulp van de directe COOMBS-test agglutinatie van de uitgewassen erythrocyten van den patiënt konden teweeg brengen en in 17 gevallen van aangeboren haemolytische icterus trad dit verschijnsel niet op. Zij veronderstellen dat de verworven vorm van de ziekte op een (nog onbekend) immunisatieproces berust.

niet steeds in de omgeving van den onderzoeker aanwezig.

Dat deze voorstelling niet zuiver theoretisch is, bleek uit een geval van erythroblastosis foetalis, door STRATTON beschreven (149). Deze bepaalde de Rh subgroep van de baby vlak na de geboorte, en deze bleek Rh' te zijn. Na 1½ jaar vond hij echter, dat de baby tot de subgroep Rh₁ behoorde, zoodat voor de hand ligt aan te nemen, dat vlak na de geboorte een incompleet antilichaam aanwezig was, dat de D component had geblokkeerd, waardoor de Rh₁ groep (CDe) reageerde als ware het een Rh' groep (Cde).

HOOFDSTUK IV

RHESUS BLOEDGROEP EN MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

A - KLINIEK DER FOETALE ERYTHROBLASTOSEN

De drie ziektebeelden, de hydrops foetalis universalis, de icterus gravis en de congenitale (haemolytische) anaemie, die tegenwoordig veelal onder den naam van Morbus haemolyticus neonatorum worden samengevat, werden aanvankelijk afzonderlijk beschreven. Terwijl op het verband nader zal worden teruggekomen, volgt hier eerst een korte beschrijving der ziektebeelden.

1 - Het ziektebeeld van de hydrops foetalis universalis.

Hoewel dit ziektebeeld reeds eenige eeuwen bekend was, is BALLANTYNE in 1898 (gecit. door LIEBEGOTT 90)) de eerste geweest, die naar aanleiding van eigen waarnemingen, een groot aantal gevallen uit de literatuur analyseerde. Hij kon hierdoor de hydrops foetalis universalis zonder bekende oorzaak als apart ziektebeeld onderscheiden van de hydrops foetalis door bekende oorzaken: de hydrops foetalis van cardiale of renale oorsprong, of veroorzaakt door tumoren. De belangrijkste kenmerken bleken te zijn: algemeen oedeem en opvoering van geelbruine vloeistof in de sereuze holten (peritoneum, pleura, pericard). Vaak was zeer veel bruin gekleurd vruchtwater afgegaan (hydramnion). Verder werden anaemie, alsmede vergroting van lever en milt, regelmatig waargenomen. Door SCHRIDDE 140) werd in 1910 vooral de aandacht gevestigd op de zeer talrijke kernhoudende erythrocyten in het periphere bloed bij deze aandoening en voorts op de in grooten getale voorkomende bloedvormende haarden, vooral

in lever en milt, doch ook in andere organen: nieren, bijnieren, pancreas, thymus, lymphklieren. SCHRIDDE vond tevens een sterke afzetting van ijzerhoudende pigmenten in lever en milt (haemosiderose); hij leidde hieruit af, dat de anaemie haar oorzaak had in een verhoogde bloedafbraak. De sterke bloedvorming met uitzwerming van onrijpe erythrocyten in het periphere bloed zou dan een reactie beteekenen van het organisme op deze sterke bloedafbraak. RAUTMANN 136) daarentegen meende in 1912, dat het primaire ziekteproces was een sterke woekering van erythroblastisch weefsel, te vergelijken met een leucaemie. Van hem stamt de naam erythroblastose.

Meestal sterven de kinderen met hydrops in utero en worden dan praematuur ter wereld gebracht. Soms echter worden ze à terme doodgeboren of sterven na eenige dagen. LITCHFIELD 92) vermeldt, dat de langst waargenomen tijd, gedurende welke een kind met hydrops foetalis is blijven leven, zes dagen is geweest.

Een familiäre dispositie werd in de groote meerderheid der gevallen waargenomen: vaak kwam de ziekte, na een of twee gezonde kinderen, bij een aantal op elkaar volgende kinderen voor.

De placenta is meestal zeer groot; de pathologische anatomie zal later worden besproken. Ook de navelstreng is somtijds oedemateus.

2 - *Icterus gravis neonatorum.*

Deze aandoening werd door PFANNENSTIEL 111) in 1908 voor het eerst als familiäre icterus neonatorum beschreven. De kinderen komen meestal voldragen en stevig gebouwd ter wereld. In ernstige gevallen is het amnionvocht en vaak ook de vernix caseosa geel gekleurd.

De kinderen kunnen reeds bij de geboorte een gele huidskleur vertoonen, doch meestal treedt de icterus pas na eenige uren op. In het overgrootste meerendeel der gevallen wordt de icterus duidelijk binnen de eerste 24 uur; dit in tegenstelling tot de physiologische icterus neonatorum, die pas na eenige dagen tot uiting pleegt te komen. Toch is ook bij de icterus gravis een begin op den 2den levensdag geen uitzondering en

er bestaat zeker geen reden om op grond hiervan aan de diagnose te twifelen.

De gele kleur neemt snel in intensiteit toe en de kinderen kunnen na eenige dagen zelfs een oranje-gele huidskleur vertoonen. Zij zijn suf, drinken moeilijk, zijn hypotoon. De volgende dagen kunnen gastro-intestinale verschijnselen met braken en diarrhoe optreden, verder ademhalingsstoornissen, met cyanose gepaard gaande. Symptomen van haemorrhagische diathese kunnen eveneens op den voorgrond staan: bloedingen in huid en slijmvliezen, uit neus, mond, navel en darmkanaal kunnen optreden.

Een anaemie wordt vlak na de geboorte in vele gevallen niet aangetroffen; alleen bij de ernstige gevallen kan er, behalve de icterus, reeds op de eerste dag een laag aantal erythrocyten aanwezig zijn. Het bloedbeeld vertoont wel anisocytose, poikilocytose en polychromasie. Het meest opvallend echter is de aanwezigheid van een groot aantal kernhoudende erythrocyten in het perifere bloed, waarbij niet alleen normoblasten en erythroblasten, doch ook megaloblasten kunnen worden waargenomen.

MILLER, JOHNSON en DURLACHER 102) vermelden 5 gevallen van meer dan 30.000 kernhoudende erythrocyten per mm^3 , VAN LOOKEREN CAMPAGNE 94) $\frac{2}{3}$ van 720.000 = 480.000 per mm^3 en SENNOTT 141) zelfs 1.200.000 per mm^3 . Ter vergelijking kan dienen, dat de aanwezigheid van meer dan 5000 kernhoudende erythrocyten per mm^3 als pathologisch wordt beschouwd.

Na de geboorte vindt in het algemeen een snelle daling van haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten plaats. Het aantal erythrocyten daalt naar verhouding meestal meer dan het haemoglobinegehalte, zoodat er een hyperchrome anaemie ontstaat.

Het aantal kernhoudende erythrocyten in het perifere bloed vermindert eveneens zeer snel, zoodat vaak, wanneer men de kinderen pas op de 5de of 6de dag in behandeling krijgt, bij bloedonderzoek geen kernhoudende erythrocyten meer in het perifere bloed worden aangetroffen. Een enkele maal ontbreekt echter de erythroblastaemie van het begin af aan.

Het aantal reticulocyten is in de eerste levensdagen vaak hoog, doch daalt eveneens snel, en vaak worden na de 5e à 6e levensdag practisch geen reticulocyten meer aangetroffen. Pas in de 3e à 4e levensweek verschijnen ze dan weer langzamerhand, tegelijk met of beter gezegd vlak voor de intredende verbetering van de anaemie.

Van CREVELD 23) vond in 1932 hooge waarden voor de gemiddelde diameter der erythrocyten in gevallen van icterus gravis neonatorum.

Ook het witte bloedbeeld vertoont veranderingen. Een leucocytose is meestal aanwezig (zeer vaak tot 30 à 40.000 leucocyten per mm³) en de differentieeltelling geeft veelal een sterke linksverschuiving te zien. Myelocyten komen regelmatig voor. Ook eosinophilie is een vaak optredend verschijnsel. Het aantal thrombocyten is meestal normaal, volgens BLACKFAN en DIAMOND 208) in ernstige gevallen vaak verminderd.

De résistance globulaire der erythrocyten is eveneens normaal, echter een enkele maal iets verhoogd.

De reactie van HYMANS VAN DEN BERGH in het bloedserum is vrijwel steeds zoowel direct als indirect positief.

De urine vertoont een overmaat aan urobiline, terwijl bilirubine doorgaans eveneens aanwezig is.

De faeces is normaal gekleurd en bevat eveneens veel urobiline; niet zelden is ze echter tijdelijk acholisch.

De urobilinurie en de indirecte reactie van HYMANS VAN DEN BERGH in het bloedserum passen in het kader van de verhoogde bloeddestructie. Door de groote eischen, welke aan het galvormende vermogen van de lever worden gesteld, kan het echter voorkomen, dat in de galwegen door ingedikte gal galthrombi gevormd worden. Zooals we later bij de pathologische anatomie zullen zien, kan bovendien ook de levercel zelf zeer sterk beschadigd zijn en zoo kan het gebeuren, dat het beeld van een stuwings-icterus optreedt met bilirubinurie, acholische faeces en een directe reactie van HYMANS VAN DEN BERGH.

De differentiaal-diagnose ten opzichte van de congenitale afsluiting der galwegen, welke oppervlakkig gezien niet zoo bezwaarlijk lijkt, kan dan moeilijkheden opleveren. Hierop

is door LIGHTWOOD 91) in 1943 en door SKELTON en TOVEY 142) in 1945 gewezen, terwijl DAVIDSOHN 31) een geval vermeldt, waar het kind geopereerd werd, verdacht van congenitale afsluiting der galwegen, doch waarbij normaal doorgankelijke galwegen werden gevonden. Kortgeleden werd zelfs een geval door RABINOWITCH en JOZEF 121) vermeld, waarbij icterus en anaemie aanwezig waren, de moeder Rh— en de vader Rh+, waarbij de diagnose op icterus gravis werd gesteld. Toen het kind echter niet beter werd en acholische faeces hield, werd het na 3 maanden geopereerd. Congenitale afsluiting der galwegen werd aangetroffen en na cholecysto-duodenostomie genas het kind.

In ernstige gevallen worden de kinderen in toenemende mate suf, nemen geen voedsel meer tot zich en gaan te gronde onder verschijnselen van haemorrhagische diathese, ademhalingsstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, of wel zuiver tengevolge van een zeer snel toenemende anaemie door de sterke bloedafbraak. Indien genezing optreedt, herstellen de kinderen doorgaans, zonder dat sporen van de ziekte overblijven. In enkele gevallen echter zijn verschijnselen van levercirrhose opgetreden in aansluiting aan een icterus gravis neonatorum.

De gevreesde complicatie van de eerste levensdagen, vaak zelfs op den eersten dag reeds optredend, is de kern-icterus. Speciaal de basale gangliën en, zooals we straks bij de pathologische anatomie zullen zien, nog andere zenuwcentra zijn hierbij aangetast. De kinderen vertoonen convulsies, spasticiteit der extremiteiten en gaan veelal ten gronde. In die gevallen echter, waar ze in leven blijven, ontwikkelen zich meestal stoornissen in het extrapyramidale zenuwstelsel, waardoor choreatische en athetotische bewegingen en ook spierrigiditeit kunnen optreden, evenals emotioneele stoornissen en geestelijke defecttoestanden.

Deze verschijnselen kunnen optreden weken tot maanden na de doorgemaakte ziekte, zelfs in gevallen waar in de eerste levensweken geen neurologische verschijnselen aanwezig geweest waren (DOCTER 36).

Het klinische beeld wordt zoowel door de sterke haemolyse

beheerscht, als door een „intoxicatie” (sufheid, die tot coma toe kan gaan, slecht drinken, braken, gastro-intestinale stoornissen) en in de zwaarste gevallen overweegt zelfs dit laatste beeld. Wanneer n.l. de kinderen gedurende de eerste één of twee dagen overlijden, is dit meestal niet het gevolg van een anaemie, maar dan staan beschadiging van de lever en soms der hersenen op den voorgrond. Wanneer men bij obductie de leververanderingen ziet, begrijpt men ook, dat deze niet alleen kunnen zijn ontstaan ten gevolge van overbelasting van de lever door de sterke haemolyse. Ook van een zuurstofgebrek tengevolge van de anaemie kan geen sprake zijn, daar deze anaemie juist in de zware gevallen, die reeds zoo kort na de geboorte overlijden, vaak geen ernstige graad bereikt. Het ziekteproces moet in deze gevallen zijn aangrijpingspunt direct in de lever zelf hebben gehad.

Pas wanneer het kind de eerste 2—3 dagen heeft doorstaan, ziet men vaak, dat de anaemie het ziektebeeld gaat beheerschen. Soms zelfs bestaat er een scherpe overgang op de 5de à 6de levensdag. Dan is bijv. het kind vanaf de eerste dag sterk icterisch geweest en daardoor is de anaemie niet opgevallen. Op de 5e à 6e dag treedt een vrij plotselinge omslag van de kleur van de huid op van geel naar wasbleek en dan is in korten tijd een sterke anaemie opgetreden, die de icterische tint maskeert.

De diagnose moet worden gesteld op het geheele klinische beeld, daar geen enkele der symptomen afzonderlijk voor de ziekte pathognomisch is. Zoowel de erythroblastaemie als de vergrooting van lever en milt kunnen ook bij andere ziekten optreden (lues — kinderen van diabetische moeders — septische infecties).

Voorals kan vrijwel elk symptoom van de ziekte nabootsen, zoodat het wel gewenscht is, in elk dubieus geval naar andere verschijnselen van lues congenita te zoeken.

De physiologische icterus neonatorum treedt, zooals wij reeds zagen, in den regel niet voor den derden dag op, is meestal ook minder intensief en gaat ook niet met een sterke daling van het haemoglobinegehalte gepaard en zeer zeker niet met een snelle daling hiervan.

3 - *Congenitale anaemie.*

Hoewel FINKELSTEIN in 1911 en LICHTENSTEIN in 1917 reeds melding hadden gemaakt van een ernstige anaemie bij pasgeborenen, was ECKLIN 39) in 1919 de eerste, die het ziektebeeld uitvoerig als een afzonderlijke ziekte beschreef. Het beeld was zoo karakteristiek, dat er door latere onderzoekers slechts weinig aan is toegevoegd. Wij laten hier in het kort de ziektegeschiedenis in het geval van ECKLIN volgen:

Zijn geval betrof het 6de kind van gezonde ouders, waarvan het 1ste en 4de kind overleden waren zonder bekende oorzaak; het 2de en 3de kind waren gezond. Na het vierde kind volgde een abortus; het vijfde kind stierf 17 dagen na de geboorte en zou icterus gravis gehad hebben.

Patiëntje werd na een normale bevalling à terme geboren en leek volkomen gezond. Na 12 uur werd het kindje duidelijk icterisch en de gele huidskleur nam de volgende dagen nog toe. Het dronk vrij moeilijk. Op de 8ste dag werd het kindje in de kliniek opgenomen. Het was toen nog icterisch, maar tevens duidelijk anaemisch. Lever en milt waren beide 3 cm onder de ribbenboog voelbaar.

Het bloedonderzoek gaf als resultaten:

Erythrocyten 2,5 millioen/mm³.

Hb 32 %.

Kleurindex 0,64.

Leucocyten 40.000/mm³.

Het roode bloedbeeld vertoonde poikilocytose, polychromasie en talrijke kernhoudende erythrocyten (6720/mm³), waaronder vele normoblasten en enkele megaloblasten. Ook het witte bloedbeeld vertoonde onrijpheid: myelocyten en metamyelocyten waren in de meerderheid ten opzichte van de rijpere vormen.

Het klinische verloop vertoonde een geleidelijke verbetering van alle verschijnselen, toename van het aantal erythrocyten en van het haemoglobine-gehalte; ook het witte bloedbeeld ging weer normale verhoudingen vertoonen.

De icterus verdween op den 16den dag en hoewel de anaemie toen reeds aan het verbeteren was, kwam de witte huid-

kleur toen nog duidelijker te voorschijn. In deze derde levensweek echter begon het aantal erythrocyten weer langzaam te stijgen. Het kind nam in gewicht toe, werd actiever en tenslotte verdwenen de bleekheid en milt- en leverzwelling.

De therapie bestond alleen in toediening van een ijzerpreparaat, terwijl het kind met moedermelk (niet van de eigen moeder) werd gevoed. De icterus werd beschouwd als een wat vroeg begonnen en lang durende physiologische icterus neonatorum.

Door latere onderzoekers is waargenomen, dat vaak de anaemie niet is van het hypochrome type, zooals in dit geval, maar van het hyperchrome type. Met het steeds meer in zwang komen der bloedtransfusie werden deze vaak toegepast en met succes. Toch herstelt in de meeste gevallen, wanneer zooals bij het geval van ECKLIN, het patiëntje pas omstreeks den 8sten dag opgenomen wordt, het kind ook zonder therapie. ECKLIN deelt niets mede over het aantal reticulocyten. Hiervoor vindt men nl. vaak verschillende waarden, zoodat men zelfs heeft gesproken van het regeneratieve en het aregeneratieve type van de congenitale anaemie (STRANSKY 209). Het kan zijn, dat gedurende het geheele ziekteverloop een groot aantal reticulocyten aanwezig is; dit zijn ook de meest gunstige gevallen. In de zwaardere gevallen echter is er een periode van ongeveer 2 à 3 weken, gedurende welke het aantal reticulocyten zeer gering is; soms zelfs is bij telling van 1000 erythrocyten geen enkele reticulocyt in het periphere bloed aantoonbaar.

Pas aan het einde van de 2de, 3de, soms zelfs 4de levensweek beginnen de reticulocyten weer in het periphere bloed te verschijnen, gelijktijdig met de intredende verbetering van de anaemie.

Ook bij deze vorm van anaemie van den pasgeborene zal voor het stellen van de diagnose de syphilis moeten worden uitgesloten, evenals de af en toe voorkomende congenitale alimentaire anaemie. De laatste is o.a. door PARSONS en medewerkers, en door VAN CREVELD en HEYBROEK 24) beschreven, en is veelal een hypochrome anaemie, berustend op een deficiënt dieet van de moeder tijdens de zwangerschap. Ook de

haemolytische icterus van den pasgeborene, die eveneens een sterke anaemie tengevolge heeft, moet bij het stellen van de diagnose worden overwogen en verder de congenitale anaemie, veroorzaakt door malaria, die door de moeder via de placenta op het kind wordt overgebracht.

De erythroblastaemie kan bij de congenitale anaemie, evenals bij de icterus gravis neonatorum, afwezig zijn. De verzamelnaam voor de ziektebeelden, erythroblastosis foetalis, is dan ook eigenlijk niet geheel juist. Tegenwoordig wordt vaak gesproken van Morbus haemolyticus neonatorum, een naam, die althans een hoofdsymptoom, de haemolyse, aanduidt, hoewel men, op deze naam afgaande, ook de congenitale haemolytische icterus onder de ziektebeelden zou moeten rangschikken, hetgeen zeker niet terecht zou zijn. Een algemeen aanvaarde naam is nog niet aanwezig; wij zullen in dit geschrift de namen morbus haemolyticus neonatorum en erythroblastosis foetalis nog door elkaar gebruiken, mede omdat vele schrijvers, die aangehaald werden deze naam nog gebruiken om hun gevallen aan te duiden; de voorkeur wordt echter aan de eerste naam gegeven.

Als afzonderlijke aandoening, tot de erythroblastosis foetalis behorend, beschreef HENDERSON (53) in 1942 de diffuse levercirrhose, welke steeds tot een intra-uterine dood leidt, en als de zwaarste vorm van de ziekte moet worden beschouwd. De vrucht wordt dan praematuur en gemacereerd geboren.

B - PATHOLOGISCHE ANATOMIE VAN DE MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

De pathologisch-anatomische afwijkingen der foetale erythroblastosen zullen in hoofdzaak gemeenschappelijk worden besproken. Afgezien van het oedeem en de wisselende graad van icterus (c.q. kernicterus) en anaemie komen de gevonden afwijkingen n.l. in wezen overeen.

De verschillende reeds uitwendig herkenbare afwijkingen kunnen ook bij de obductie worden aangetoond. Bij de hydrops foetalis wordt algemeen oedeem aangetroffen en vochtphoo-

pingen in de diverse sereuze holten. De vergrooting van lever en milt wordt bij alle drie aandoeningen regelmatig teruggevonden.

SCHRIDDE wees reeds in 1910 op het zeer groote aantal bloedvormende haarden in lever en milt en in talrijke andere organen: nieren, pancreas, thymus, bijnieren, gl. thyreoidea, lymphklieren. In de lever vertoont zich deze extramedullaire bloedvorming het sterkst. In de periportale ruimten en in de sinusoïden worden groote massa's haemopoëtische centra gevonden; deze bestaan vrijwel geheel uit onrijpe roode bloedcellen, waarbij de normoblasten peripheer zijn gerangschikt, terwijl meer naar het centrum van zoo'n bloedvormende haard toe nog onrijpere groote cellen worden gevonden met basophiel protoplasma, n.l. megaloblasten. Deze bloedvormende haarden kunnen zoo groot en talrijk zijn, dat de leverbalkjes erdoor onderbroken en de levercellen ingedrukt worden, terwijl de leverstructuur onherkenbaar wordt. De levercellen zelf zijn veelal eveneens beschadigd en vertoonen dan troebele zwelling en vette degeneratie. SCHRIDDE zelf nam reeds een sterke afzetting van ijzerhoudende pigmenten waar en grondde hierop zijn veronderstelling, dat de bloedafbraak primair zijn zou en de sterke bloedvorming een secundair regeneratieverschijnsel. In de galkanalen worden vaak galthrombi gevonden.

Het aantal cellen van Kupffer is vermeerderd; zij zijn groot en bevatten gal- en ijzerpigment. Ze kunnen los in de sinusoïden komen te liggen.

Ook in de milt worden in de mazen van de pulpa groote massa's kernhoudende erythrocyten aangetroffen, zoodat soms het geheele parenchym haemopoëtisch weefsel is geworden. De lichaampjes van Malpighi (miltfollikels) zijn vaak moeilijk of in het geheel niet te herkennen, en hierdoor is het microscopische beeld van de milt vaak volkomen uniform. Ook in de milt wordt dikwijls een sterke afzetting van ijzerhoudend pigment aangetroffen, echter niet in alle gevallen.

Het beenmerg vertoont alleen de quantitatieve veranderingen der groote activiteit: overvulling der mergruimten met onrijpe bloedelementen.

LIEBEGOTT 90) vond in 1938 in 3 gevallen een sterke hypertrophie van de eilandjes van LANGERHANS in het pancreas. Deze waren niet alleen ongewoon groot, maar ook zeer talrijk en bevatten groote cellen met hier en daar reuzenkernen. Tevens vond hij in dezelfde gevallen in de bijnierschors een sterk verbrede zona reticularis, waarvan de cellen vrijwel geheel met vet gevuld waren, en tenslotte kon LIEBEGOTT in deze gevallen glycogeen-ophooping in de hartspier aantoonen. Ook SCHRIDDE maakt melding van een geval van hydrops foetalis, waarbij hartspierhyperthrophie aanwezig was. Het glycogeen gehalte is toen echter niet nagegaan. Deze waarnemingen zijn van belang, daar dezelfde afwijkingen ook kunnen worden gevonden bij kinderen van diabetische moeders en hierbij kan zelfs ook erythroblastaemie voorkomen, evenals lichte oedemen. Icterus en anaemie komen echter bij deze kinderen vrijwel niet voor en de door MILLER, JOHNSON en DURLACHER 102) onderzochte Rh-bloedgroepen in deze gevallen wezen verhoudingen uit, zooals die gemiddeld onder de bevolking voorkomen en niet, zooals ze bij de erythroblastosis foetalis voorkomen.

Kernicterus.

Reeds ORTH (gecit. door ZIMMERMANN en YANNET 191)) beschreef in 1875 deze afwijking, die hij had waargenomen bij kinderen, die onder verschijnselen van icterus waren overleden. Hij vond een gele verkleuring van verschillende deelen van het centrale zenuwstelsel en wel waren bij voorkeur aangeast de nucleus caudatus, nucleus lentiformis, de n. subthalamicus, de thalami, de n. dentatus, de corpora mammillaria, de olivae, de cornua ammonis, de kernen der hersenzenuwen, soms ook deelen van de cortex cerebelli en de achter- en voorhoorns van het ruggemerg.

Door SCHMORL was in 1903 de naam kernicterus ingevoerd. Nadat het ziektebeeld van de icterus gravis neonatorum scherper was omlijnd bleek, dat de kernicterus vrijwel steeds een complicatie was van dezen vorm van icterus, hoewel omgekeerd niet steeds de icterus gravis door een kernicterus ver-

gezeld was. Slechts enkele uitzonderingen op deze nog steeds algemeen geldende waarheid zijn beschreven: CORNELIA DE LANGE 67) vermeldde in 1924 een geval, waar extrapyramidale stoornissen waren opgetreden in het verloop van een sepsis, uitgaande van een navel-infectie bij een pasgeborene, bij wie tevens ook een sterke icterus was opgetreden. Daar obductie niet mogelijk was, kon de veronderstelling, dat hier van een kernicterus sprake was, niet worden bewezen. Dit bewijs kon wel worden geleverd door BIEMOND en VAN CREVELD, die in 1937 twee gevallen van septische icterus in aansluiting aan een navel-infectie van den pasgeborene beschreven met extrapyramidale stoornissen: spierrigiditeit en knipmesphenomeen.

De diagnose icterus gravis neonatorum kon in beide gevallen worden uitgesloten. Beide kinderen overleden na eenige maanden aan een bronchopneumonie en bij de obducties bleek in beide gevallen kernicterus aanwezig.

Bij microscopisch onderzoek blijkt een degeneratie van de ganglioncellen te bestaan, vaak zelfs een volkomen destructie der cellen. De cellen zijn met een galhoudend geel pigment geïmpregneerd en dit pigment wordt vaak ook buiten de cellen aangetroffen. Er treedt demyelinisatie van de ascyinders op. De gliacellen rond de gedegenerieerde zenuwcellen prolifereren; het zijn vaak groote cellen met schuimig protoplasma.

Al vertoonen de cellen van de overige hersendeelen, zooals de schors der groote hersenen, niet de gele pigmentatie, toch worden ook hier wel microscopisch aantoonbare afwijkingen aangetroffen: ZIMMERMANN en YANNET 191) beschrijven zwelling van de ganglioncellen, terwijl ook DE LANGE en DOCTER 36) celdegeneratie door de geheele hersenen heen hebben waargenomen.

Terwijl er langen tijd een strijd heeft bestaan over de vraag, of de zenuwceldegeneratie, door welke onbekende oorzaak dan ook, primair zijn zou en de impregnatie der beschadigde zenuwcellen met galkleurstof secundair, dan wel dat de zenuwcellen juist tengevolge van de in het bloed circuleerende galpigmenten zouden te gronde gaan, wordt thans algemeen de

eerstgenoemde opvatting aanvaard. Welke de oorzaak is van de beschadiging der zenuwcellen, hetzij een direct aangrijpend toxisch agens, hetzij een degeneratie tengevolge van een ischaemie, bleef echter nog onopgelost, totdat ook hier, zooals wij straks zullen zien, de ontdekking der Rh-bloedgroepen zooal niet de oplossing, dan toch nieuwe gezichtspunten heeft gebracht.

Pathologische anatomie van de placenta in gevallen van morbus haemolyticus neonatorum.

De belangrijkste en reeds macroscopisch zichtbare afwijkingen komen voor bij kinderen, die aan hydrops foetalis zijn overleden. Reeds in 1910 vermeldde SCHRIDDE (140), dat de placenta groot en oedemateus is, hetgeen door GOORMACHTIGH (45), DE LANGE, DE SNOO (144) en anderen bevestigd werd. HELLMAN en HERTIG (52) vonden in 1938 bij hun systematisch onderzoek van placentae in 16 gevallen van hydrops foetalis en in 7 gevallen van icterus gravis neonatorum, dat de verhouding van het gewicht van foetus en placenta, welke normaal 6 : 1 is, in de gevallen van hydrops foetalis was gedaald tot 3 : 1. Zij vonden, dat de placenta in de gevallen van icterus gravis neonatorum normaal was. Toch vermeldt DE SNOO, dat ook bij de icterus gravis soms te groote placentae voorkomen, zij het niet in die mate als bij de hydrops foetalis gezien wordt.

Macroscopisch waarneembare infarcten worden doorgaans niet gevonden. Het vlokkenstroma is zoowel oedemateus als hyperplastisch (DE SNOO, HELLMAN en HERTIG). De laatstgenoemde onderzoekers meenen, dat het hyperplastische type vaker wordt gevonden bij de hydrops foetalis, terwijl het oedemateuze type meer bij de icterus gravis zou voorkomen. De vaten in de vlokken zijn vaak peripheer gerangschikt en verminderd in aantal. Door GOORMACHTIGH is in 1925 het eerst gewezen op het voorkomen van tallooze kernhoudende erythrocyten in de capillairen en grootere vaten en op de vele haarden van intracapillaire erythropoëse, waar roode bloedcellen in alle stadia der ontwikkeling gevonden worden. HELLMAN en HERTIG vonden de laag van LANGHANS nog gedeeltelijk

aanwezig, wat een abnormaal lange tijd beteekent, daar ze reeds in de 5e zwangerschapsmaand had moeten verdwijnen.

DE SNOO vermeldt deze afwijking niet en ook JAVERT vond de laag van LANGHANS slechts zelden aanwezig.

JAVERT 60) vond in 1942 in 8 van 18 gevallen van erythroblastosis foetalis intraplacentaire haematomen, waarvan 7 kernhoudende erythrocyten bevatten. Door andere onderzoekers wordt deze waarneming niet vermeld. De placentae in gevallen van icterus gravis neonatorum vertoonen dezelfde afwijkingen in lichter en graad: een kleiner gewicht van de placenta dan bij de hydrops foetalis, en ook de intracapillaire erythro-poëse is hier veel minder uitgesproken.

Theorieën over het ontstaan van de morbus haemolyticus neonatorum.

De samenhang van de hydrops foetalis en de icterus gravis neonatorum is het eerst vermoed door VON GIERKE 41) in 1921. Deze vond bij een kind, dat aan icterus gravis neonatorum was overleden, dezelfde bloedveranderingen als bij de hydrops foetalis waren beschreven.

In 1931 spraken VON GIERKE 41) zoowel als SALOMONSEN 139) zich sterker positief uit over het bestaan van een nauwe samenhang der twee ziekten.

SALOMONSEN beschreef een familie, waar na een gezond eerste kind een geval van icterus gravis optrad, daarna een kind met hydrops foetalis werd geboren en het vierde kind lijdend was aan icterus gravis neonatorum. Hij zag ook het familiäre voorkomen bij beide ziekten. Terzelfdertijd is ook CORNELIA DE LANGE 70) hier te lande voor het nieuwe inzicht gewonnen. Terwijl deze onderzoekster nog in 1929 een verband tusschen de beide ziekten ontkende, brachten nieuwere ervaringen haar tot een ander inzicht. Ook zij had een familie waargenomen, waar achtereenvolgens een kind met icterus gravis neonatorum en een met hydrops foetalis was geboren, en bovendien had ze onder haar patiëntjes een tweelingpaar, waarvan het eene kind icterus gravis had en het andere een hydrops foetalis.

Nadat in 1932 DIAMOND, BLACKFAN en BATY 32), na een uitvoerige studie van eigen en literatuurgevallen niet alleen een samenhang tusschen de twee genoemde ziekten hadden aangenomen, maar ook de congenitale anaemie in deze samenhang betrokken, is er geen verzet meer geweest tegen deze meening. De pathologisch-anatomische bevindingen waren nu ook beter bekend geworden en ook hier was immers een groote overeenkomst waargenomen. Bovendien waren ook overgangsvormen voorgekomen: gevallen van icterus gravis met oedemen, de anaemie die de eerste dagen als een icterus gravis begon, en waarbij de icterische huidskleur snel verdween.

Omtrent de gemeenschappelijke aetiologie van deze drie aandoeningen tastte men echter nog in het duister.

DARROW 29), reeds kort in hoofdstuk I genoemd, beschouwde in 1938 critisch alle vóór haar opgestelde theorieën en ging hun houdbaarheid na. Wij laten de belangrijkste hier volgen:

Syphilis, tuberculose, acute infectieziekten en septische aandoeningen konden worden uitgesloten.

VON GIERKE nam aan een stoornis in de aanleg van het haemopoëtische systeem. Deze kan het familiäre voorkomen van de ziekte verklaren, doch het eerste kind blijft meestal gezond en hiermede is een beschadiging van het kiemplasma niet goed te rijmen. Bovendien meende DE LANGE terecht dat in de gevallen, waar herstel optreedt, van een stoornis in den aanleg in het geheel niets is terug te vinden.

HAMPSON meende, dat de haemolyse tijdens het intrauterine leven zou worden geremd door een antihaemolytische stof, door de moederlijke lever bereid. Na de geboorte is deze factor afwezig, doordat de kinderlijke lever nog niet haar volledige functie heeft bereikt. Er treedt haemolyse op, totdat de kinderlijke lever in staat is, haar volledige functie uit te oefenen. Over den aard van deze veronderstelde antihaemolytische stof kon HAMPSON echter geen uitsluitsel geven.

Ook DIAMOND, BLACKFAN en BATY, die een stofwisselingsstoornis aannamen met als gevolg een versterkte haemopoëse bij het kind, konden deze stofwisselingsstoornis niet nader aanduiden.

PARSONS, HAWKSLEY en GITTENS 103) meenden, dat een toxisch agens, van het moederlijke organisme uitgaand, de oorzaak van de versterkte haemolyse van het kinderlijke bloed zijn zou. Hoewel ook zij den aard van dit toxische agens niet konden vaststellen, brachten zij het probleem der erythroblastosis foetalis wel verder. Zij plaatsten n.l. de haemolyse in het centrum, in plaats van de vermeerderde bloedaanmaak.

Geen enkele theorie was bevredigend, en als aanloop naar haar eigen hypothese vatte DARROW de voornaamste punten kort samen:

A - het *kind* betreffend:

Twée pathologische processen zijn het belangrijkste:

- 1) de abnormale destructie der erythrocyten;
- 2) de leverbeschadiging.

De andere symptomen kunnen hieruit worden afgeleid; de icterus, de anaemie, de vergrootheid van lever en milt en de abnormaal sterke bloedregeneratie kunnen door de sterke bloedafbraak worden verklaard. De icterus kan bovendien het gevolg zijn van de leverbeschadiging en de soms optredende bloedingen eveneens. Ook de oedemen kunnen worden verklaard, hetzij via een hypoproteinaemie bijv. door leverbeschadiging, hetzij door een stoornis in de doorlaatbaarheid der haarvaten door anaemie en anoxaemie, of door beide oorzaken tezamen.

B - de *moeder* betreffend:

De moeder is de constante factor bij het optreden van de ziekte bij vele van haar kinderen, waarvan meestal het eerste kind gezond is; bovendien vertoont de ziekte de neiging met het toenemende aantal zwangerschappen in ernst toe te nemen. De eenig mogelijke verklaring hiervoor is een overdracht van de primaire oorzaak van de ziekte van moeder naar kind, terwijl het zeer onwaarschijnlijk is, dat een of andere toxische oorzaak wel het kind, maar niet de moeder zou aantasten.

DARROW kwam nu tot de volgende zuiver theoretische veronderstelling:

Alle oorzaken van erythrocyten-destructie en leverbeschadi-

ging kunnen worden uitgeschakeld, behalve die, welke optreedt als gevolg van één of andere immuniteitsreactie.

Wij zagen reeds, dat LANDSTEINER en WIENER in 1940 de Rh factor ontdekten. Nadat LEVINE, KATZIN, BURNHAM en VOGEL het verband hadden gelegd tusschen het ontstaan van erythroblastosis foetalis en het optreden van bijzondere (anti-Rh) agglutinines in het moederlijke serum, deed de moderne Rhesus-immunisatiemethode haar intrede als verklaring voor het voorkomen van de erythroblastosis foetalis.

De pathogenese van de morbus haemolyticus neonatorum in het licht der Rhesus-iso-immunisatietheorie.

Wij zullen thans trachten na te gaan, in hoeverre het vraagstuk van de morbus haemolyticus neonatorum door de nieuwe inzichten is opgelost. Inderdaad kunnen de belangrijkste verschijnselen verklaard worden op de wijze, waarop DARROW dit zag. Tengevolge van de reactie der antilichamen, die vanuit het moederlijke bloed via de placenta in de kinderlijke circulatie zijn terechtgekomen, met de aan de erythrocyten gebonden Rh antigenen, kan agglutinatie en haemolyse optreden, met als gevolg de beschreven verschijnselen.

Door BOORMAN en DODD 8) is in 1943 het Rh antigeen ook in de weefsels aangetoond. Hierdoor is het ook begrijpelijk geworden, dat organen als de lever bloot staan aan de directe gevolgen van de antigeen-antilichaamreactie, zoodat ook voor de somtijds zoo sterke leverbeschadiging een verklaring is gevonden. Bovendien heeft de lever de taak, de gevormde producten der haemolyse te verwerken; een overmaat van visceuze gal kan in de galcapillairen kleine galthrombi doen ontstaan. Wanneer deze in grooten getale aanwezig zijn, kunnen zij het beeld van een obstructie-icterus teweeg brengen. De mogelijkheid dat de icterus zou optreden alleen tengevolge van een insufficiëntie van normale levercellen, om al het door de bloedafbraak gevormde bilirubine dat het aangeboden krijgt, uit te scheiden, wordt door verschillende onderzoekers (ASTRACHAN 5), STRANSKY 151)) ontkend. Slechts beschadigde levercellen, hetzij door anoxaemie ten gevolge van een sterke

anaemie, hetzij door de antigeen-antilichaamreactie, zouden in hun excretorische functie tekort schieten.

Ook het ontstaan van de kernicterus vindt wellicht zijn verklaring in het directe aangrijpen van de antigeen-antilichaamreactie op de hersencellen, hoewel bijv. WIENER, zooals we later zullen zien, hiervan een andere voorstelling heeft.

Het familiale voorkomen van de ziektebeelden kan door de immunisatie worden verklaard. Is deze eenmaal opgetreden, dan blijft ze waarschijnlijk gedurende het geheele leven bestaan.

LEVINE 84) bijv. nam een transfusiëreactie waar bij een vrouw, 22 jaar na een zwangerschap, die immuniseerend gewerkt zou hebben, en DIAMOND en VOGEL, LEVINE en ROSENTHAL vonden eveneens, dat de immunisatie gedurende vele jaren aanwezig was, resp. 17 en 23 jaar.

Bovendien fungeert elke volgende zwangerschap, indien het foetus althans het Rh-antigeen bezit, als een nieuwe prikkel tot het vormen van antilichamen.

De nu en dan beschreven niet-familiaire gevallen kunnen worden verklaard, doordat de vader heterozygoot Rh+ is. De helft der kinderen is dan Rh negatief en wordt dus niet door de ziekte aangetast, en bovendien bereikt de immunisatie van de moeder niet die graad van intensiteit als in de gevallen, waar alle opeenvolgende zwangerschappen immuniseerend werken.

De ziekte is zeldzaam bij eerstgeboren kinderen en vaak zelfs worden meerdere gezonde kinderen geboren, eer de ziekte haar intrede in het gezin doet. De eerste zwangerschap is wel in staat de moeder te immuniseeren, doch de vorming van antilichamen bereikt blijkbaar niet een zoodanige graad, dat reeds het eerste kind er schade van ondervindt.

Zooals wij later zullen zien, is WIENER van meening, dat gedurende de zwangerschap slechts zeer kleine hoeveelheden van het Rh antigeen naar de moederlijke circulatie overgaan. Pas gedurende de partus zou een sterkere graad van passage van erythrocyten naar de moederlijke circulatie plaats vinden. Hij verklaart hiermede tegelijkertijd de zeldzaamheid van de ziekte bij eerstgeboren kinderen en de titerstijging der moederlijke agglutinines post partum.

Indien echter vóór haar eerste zwangerschap de immunisatie van een Rh— vrouw door Rh+ bloed heeft plaats gevonden, bijv. door een bloedtransfusie, kan de ziekte reeds in de eerste zwangerschap optreden.

LEVINE 85) beschreef in 1945 een geval van een 20-jarige vrouw, wier eerste kind aan een ernstige vorm van erythroblastosis foetalis leed; zij had op haar 6de jaar herhaaldelijk transfusies met bloed van den vader ontvangen. In een vergelijkende studie vond LEVINE dat vrouwen, bij wier kind de ziekte in de eerste zwangerschap optrad en een doodelijken afloop had, vrijwel allen tevoren een bloedtransfusie hadden gekregen. Lichtere en ernstige, doch genezen gevallen kwamen ook voor bij vrouwen, die nooit tevoren een bloedtransfusie hadden gekregen. LEVINE vermoedde, dat sommige van deze laatsten in de jeugd intramusculaire bloedinjecties hadden gehad, zooals in LEVINE's omgeving vroeger bij pasgeborenen veel werd gedaan, of dat deze vrouwen gemakkelijk antilichamen hadden gevormd, zoodat reeds de eerste zwangerschap voldoende was om de ziekte bij het kind te veroorzaken.

De onderzoekingen van de laatste jaren hebben in vele opzichten de opvatting van de Rhesus-immunisatie gesteund. Het feit, dat 90 % der moeders van kinderen met erythroblastosis foetalis Rh negatief was, terwijl de vaders en de kinderen Rh positief waren, wees reeds op de groote waarschijnlijkheid ervan. Het vinden van Rh-agglutinines in de sera van de moeders in een groot aantal gevallen, was een nog duidelijker aanwijzing voor het optreden der immunisatie. BOORMAN, DODD en MOLLISON 198) vonden dat de agglutinatie-titer na de geboorte van het kind steeg en het hoogste was na 8—20 dagen, om dan weer te dalen. De snelheid van deze daling is zeer wisselend en bovendien onafhankelijk van de titerhoogte van het agglutinine; soms is het agglutinine reeds na eenige weken niet meer in het moederlijk bloed aantoonbaar. In het meerendeel der gevallen kan het agglutinine na een jaar niet meer worden aangetoond, doch in enkele gevallen is het nog na eenige jaren aanwezig. (CAPPELL 18) trof na 3 jaar nog een anti-Rh agglutinine aan waarvan de titer 1 : 128 was en een-

maal zelfs na 8 jaar nog een agglutinine met een titer van 1 : 32). Met het verdwijnen der agglutinines uit het bloed is echter de immunisatie niet verdwenen, zooals blijkt uit de gevallen van transfusiëreactie vele jaren na een zwangerschap (zie boven), waar geen agglutinines meer waren aan te toonen. De cellen van het reticuloendotheliale stelsel, welke als de vormers der antilichamen worden beschouwd, blijven blijkbaar toch in een toestand van „sensibilisatie”, waardoor, in geval het antigeen nogmaals in de bloedbaan wordt gebracht, zeer snel antilichamen kunnen worden gevormd en losgelaten. Het Rh-antigeen is volgens POTTER (119) het vroegst in de zwangerschap aangetoond bij een foetus van 17 cm (7 weken oud) en anti Rh-antilichamen (volgens POTTER (119) en GUNZ (47)) in de 12de week.

Het percentage der gevallen van erythroblastosis foetalis, waarin bij de moeder agglutinines werden aangetoond, was, zooals we in het eerste hoofdstuk zagen, bij de verschillende onderzoekers zeer wisselend en in sterke mate afhankelijk van het feit, of het onderzoek langen of korten tijd na de geboorte van het kind was verricht. Thans, met de verbeterde techniek van het serologische onderzoek, met behulp van RACE-WIENER-test, COOMB's test en DIAMOND's „slide test”, is in een zeer groot percentage der gevallen de immunisatie aantoonbaar (zie hoofdstuk III waarin werd vermeld, dat DIAMOND in 99,8 % der gevallen de immunisatie van de moeder kon aantoonen).

Door WITEBSKY, ANDERSON en HEIDE (210) zijn in 1942 anti-Rh-agglutinines in moedermelk aangetoond, zij het met een lage titer.

Aanvankelijk werden deze agglutinines gehouden voor de oorzaak zooal niet van het erger worden van de ziekte na de geboorte, dan toch van het blijven bestaan der ziekteverschijnselen gedurende de eerste weken, al kon men er zich geen goede voorstelling van maken, in welke mate en gedurende welke periode de agglutinines onbeschadigd via het darmkanaal de bloedbaan van het kind bereiken.

Hoewel de agglutinines uit de moedermelk zeker de oorzaak van een minder gunstig verloop der ziekte kunnen zijn, is, in zijn algemeenheid genomen, deze opvatting niet juist, daar

ook bij kinderen, die geen borstvoeding ontvangen, de ziekte haar eigen verloop heeft, tot de moederlijke agglutinines hun werking hebben verloren. CAPPELL 18) meent dat de agglutinines in de moedermelk na 2 weken tot een zoo lagen titer zijn gezakt, dat daarna de borstvoeding voor het kind niet meer schadelijk is. Hij beveelt aan gedurende de eerste 2 weken de moedermelk af te kolven en te verhitten en hierdoor de agglutinines te vernietigen.

Nog een andere waarneming past geheel in het kader van de opvatting der Rh-immunisatie theorie als verklaring voor het optreden van de morbus haemolyticus neonatorum:

KARIHER 62) nam in 1943 een geval waar van een moeder, die eerst 2 normale kinderen ter wereld had gebracht, daarna een zwangerschap doormaakte, die na 2½ maand in een abortus eindigde, en ten slotte een 2-eiige tweeling ter wereld bracht (met 2 aparte placentae en vliezen). Eén ervan was bleek en licht icterisch. Binnen 24 uur werd het kind sterk icterisch. Er bestond een anaemie met erythroblastaemie. Het kind overleed en ook de obductie bracht de afwijkingen aan het licht, die kenmerkend zijn voor de morbus haemolyticus neonatorum.

Het andere kind was normaal en heeft in het geheel geen afwijkingen vertoond.

Het onderzoek naar de Rh factor leverde nu op:

Moeder Rh— Vader Rh+

Zieke kind Rh+

Gezonde kind Rh—.

Agglutinines werden in het moederlijke serum aangetoond.

Het blijkt dus, dat de agglutinines uit de moederlijke circulatie zich verbonden hadden met de Rh-antigenen uit de bloedcellen van het Rh+ kind, met de daaruit voortkomende gevolgen.

EDITH POTTER 120) beschreef in 1944 een bijna identiek geval als dat van KARIHER. Het betrof een tweeeiige tweeling, waarvan de moeder Rh—, de vader Rh+, het gezonde kind Rh— en het zieke kind Rh+ was.

Tenslotte beschreven ook LANGLEY, STRATTON en LISTER 195) in 1945 een geval van een tweeeiige tweeling, waarvan het eene

kind aan icterus gravis overleed en waarvan de erythrocyten door het moederlijke serum werden geagglutineerd, terwijl het andere gezond bleef en wiens erythrocyten door het moederlijke serum onaangetast bleven.

Ook al is door al deze waarnemingen de Rhesus-immunisatie-theorie tot een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid geworden, toch zijn hiermede niet alle problemen opgelost.

Allereerst zou men, in aanmerking genomen de frequentie der huwelijken van een Rh+ man met een Rh— vrouw, welke op 1 op ongev. 10 huwelijken wordt geschat, een grooter aantal gevallen van erythroblastosis foetalis verwachten dan in werkelijkheid het geval is.

De frequentie dezer ziekte is door JAVERT 42) geschat op 1 : 438 geboorten, door POTTER en ADAIR 117) op 1 : 370, en door WIENER volgens een recente opgave op 1 : ongev. 250, terwijl ook LEVINE meende, dat de ziekte frequenter voorkwam dan JAVERT had uitgerekend.

Indien de opgave van WIENER als het dichtst bij de waarheid liggend wordt aangenomen, dan is de ziekte $\pm 25\times$ zoo zeldzaam als de mogelijkheid tot het optreden ervan. Inderdaad is deze incongruentie aanvankelijk als een bezwaar tegen de immunisatie-theorie aangevoerd. Als omstandigheden die samenwerken om de ziekte zeldzamer te maken, kunnen echter verschillende mogelijkheden worden genoemd:

- 1ste. De ziekte treedt vrijwel nooit op bij het eerste kind.
- 2de. Talrijke gezinnen hebben een kindertal dat niet grooter is dan één of twee, waardoor een aantal potentieele ziektegevallen niet tot uiting komen.
- 3de. Sommige Rh+ erythrocyten zijn slechts weinig anti-geen werkzaam.
- 4de. Sommige moeders vormen geen of slechts in geringe mate antilichamen.
- 5de. Het reeds in ander verband genoemde feit, dat de vader heterozygoot kan zijn en hierdoor slechts de helft (theoretisch althans) van de kinderen het stimu-

leerende antigeen bezit, waardoor bovendien de graad der immunisatie van de moeder minder intensief verloopt en milde gevallen wellicht niet als erythroblastosis foetalis zullen worden gewaardeerd.

- 6de. Ook de graad van doorlaatbaarheid van de placenta voor het foetale antigeen zou slechts in enkele gevallen voldoende kunnen zijn om immunisatie te doen optreden.

Wij komen hier tot de strijdvraag of het in het algemeen mogelijk is dat foetale, aan de erythrocyten gebonden antigenen, toegang tot de moederlijke circulatie kunnen verkrijgen via de placenta, waar immers van ouds de gedachtengang bestond, dat de moederlijke en foetale circulatie volkomen gescheiden waren.

Wij zagen reeds bij de oude opvattingen over het ontstaan van de eclampsie, dat sommige onderzoekers toen al van meening waren, dat de mogelijkheid van overgang van foetaal bloed naar de moederlijke circulatie bestond. LEVINE was de eerste, die ook voor het Rhesus-antigeen de overgang via de placenta naar het moederlijke lichaam veronderstelde. Hij nam aan, dat in elke zwangerschap overgang van kleine hoeveelheden roode bloedcellen vanuit kleine breuken in de eindtakken der vlokken mogelijk was. Bovendien zijn door SCHMORL (gecit. door LEVINE 81), HERTIG 52) en door EASTMAN (geciteerd door LEVINE 79)), in talrijke gevallen bij vrouwen, die tijdens de zwangerschap door één of andere oorzaak overleden waren, bij obductie gedeelten van de trophoblast in de longen aangetroffen. Daar ook de placenta het Rh-antigeen bevat, bestaat dus de mogelijkheid van overgang der Rh-antigenen langs dezen weg. LEVINE 85) kon door experimenten op konijnen aantonen, dat slechts zeer geringe hoeveelheden erythrocyten reeds voldoende waren om Rh-immunisatie op te wekken. Hij berekende, dat bij den mensch slechts 0,13 c.c. Rh+ bloed noodig is om een Rh— moeder te immuniseeren. Tenslotte echter kan thans in het overgrootste meerendeel der gevallen het bewijs van de overgang van het Rh-antigeen naar de moederlijke circulatie langs indirecten weg worden geleverd door het aantonen der antilichamen, ook al tast

men omtrent den aard van het gebeuren nog in het duister.

Een tweede bezwaar tegen de immunisatie-theorie was, dat de titerhoogte van het anti-Rh-agglutinine geen verband hield met den ernst van de aandoening, noch met den tijd, gedurende welke het agglutinine in het moederlijke bloedserum aantoonbaar bleef. Het vinden van incomplete antilichamen in talrijke ernstige gevallen, waar tevoren geen agglutinines konden worden aangetoond, heeft hier wel opheldering gebracht, doch een volledige correlatie tusschen de twee uitingen van het ziekteproces is ook thans nog niet aan te toonen. Meerdere, nog onbekende factoren zullen waarschijnlijk mede beslissen over den ernst van de klinische verschijnselen bij het kind en de titerhoogte van het agglutinine in het moederlijke serum. Zie tevens hieronder voor de opvattingen van DE SNOO en KLOOSTERMAN.

Eenige malen zijn anti-Rh agglutinines waargenomen in het bloedserum van moeders, die normale kinderen ter wereld hadden gebracht. BURNHAM was de eerste die melding van zoo'n geval maakte. Na een volgende zwangerschap van dezelfde vrouw werd echter wel een kind lijdend aan erythroblastosis foetalis geboren, zoodat het eerste geval zoo licht kon zijn verlopen, dat het niet tot klinische verschijnselen aanleiding had gegeven. DOCKERAY en SACHS 201) vermeldden 4 gevallen, maar in 3 ervan was het niet zeker, of de gevonden irregulaire agglutinines anti-Rh agglutinines waren en in het vierde geval — zoo merken GOLDBLOOM en LUBINSKY 44) critisch op — is niet vermeld, of het kinderlijke bloed symptomen van haemolyse vertoonde. Zelf beschrijven deze onderzoekers een door hen waargenomen geval, waar in het moederlijke serum anti-Rh agglutinines konden worden aangetoond, het kind klinisch gezond was en bij onderzoek van het bloed geen verschijnselen van anaemie of icterus aanwezig waren.

Ook zij kunnen naar een passende verklaring slechts gissen door te veronderstellen, dat de hoeveelheid antilichamen, die naar de kinderlijke circulatie overgaat, wisselend kan zijn in de verschillende gevallen, zooals ook de overgang der normale agglutinines van moeder naar kind wisselend kan zijn (LUBINSKI 44)).

Tenslotte gaf ook de verklaring van het verschijnsel der sterke haemolyse na de geboorte van het kind moeilijkheden, alsook de stijging van de agglutinine-titer in het moederlijke bloedserum post partum. Men zou toch immers verwachten, dat de ziekte haar ernstigste graad zou bereiken niet na afloop, doch aan het einde van de zwangerschap. Een verklaring voor deze verschijnselen is, dat de overgang van het foetale antigeen tijdens de zwangerschap geen groote vormen aanneemt (WIENER 180). Deze overgang zou wel voldoende zijn om de moeder te immuniseeren, doch pas tijdens de partus is onder invloed van de kracht der weeën de kans op wisselwerking tusschen moederlijk en kinderlijk bloed veel grooter en hiermede ook de overgang van antigeen van kind naar moeder. Hierdoor stijgt pas na de partus de agglutinatietiter in het moederlijke bloed belangrijk. Omgekeerd zullen tijdens de partus de reeds voordien gevormde agglutinines in een grootere hoeveelheid naar de kinderlijke circulatie overgaan en daar de verergering van de ziekte veroorzaken, zooals deze vooral bij de icterus gravis vaak zoo snel in aansluiting aan de geboorte optreedt. Hiertegenover staat echter het feit, dat ook bij kinderen die per Sectio Caesarea zijn geboren, na de geboorte een haemolytische crise optreedt.

CAPPELL 222) meent, dat de afwezigheid van icterus bij de geboorte eerder moet worden verklaard door uitscheiding van het bilirubine via de placenta door het moederlijke organisme. Wellicht worden ook andere schadelijke producten van de antigeen-antilichaamreactie langs dezen weg verwijderd en hierdoor het ernstiger worden van de ziekte na de geboorte verklaard.

Het aanwezig zijn van andere factoren, welke na de geboorte van het kind de haemolyse bevorderen (of de afwezigheid van factoren welke haar remmen), is dus zeker niet uitgesloten. Zoo meende DE SNOO, dat de haemolyse, welke volgens zijn meening (uitgesproken vóórdat de Rh-factor bekend was geworden), veroorzaakt werd door toxische stofwisselingsproducten van het stroma der placenta-vlokken, door menformon geremd wordt.

Deze stof, die tijdens het intrauterine leven door de placenta

in groote hoeveelheden gevormd wordt, valt vanzelfsprekend na de geboorte van het kind uit en hierdoor zou de sterke haemolyse na de geboorte kunnen worden verklaard.

Ook na de ontdekking van de Rh-factor blijven DE SNOO en zijn medewerker KLOOSTERMAN de placenta in het centrum van de ziekte plaatsen. KLOOSTERMAN 205) voert als bezwaar aan tegen de theorie van LEVINE, dat deze de verscheidenheid der ziektebeelden slechts kan verklaren door aan te nemen, dat de duur en de intensiteit van de Rh-immunisatie wisselend is in de verschillende gevallen.

WIENER verklaart, zooals we straks zullen zien, de verscheidenheid der ziektebeelden uit de werking der univalente en bivalente antilichamen, doch hij kan niet goed de incongruentie verklaren tusschen de ernst van de ziekte en de titer-sterkte van het moederlijke agglutinine of van het incomplete antilichaam, en evenmin het voorkomen van zwangerschap-intoxicatie bij de hydrops foetalis.

DE SNOO en KLOOSTERMAN meenen nu, dat de tengevolge van de Rh-immunisatie van de moeder opgewekte agglutinines ten deele rechtstreeks het kind aantasten, ten deele echter op de placenta inwerken. In de placenta treden hierdoor veranderingen op, die op hun beurt ziekteverschijnselen bij het kind en bij de moeder kunnen veroorzaken.

De afwijkingen welke in de placenta worden gevonden, zijn reeds onder het hoofdstuk pathologische anatomie beschreven. DE SNOO legt de nadruk op de hyperplasie van het stroma, benevens de armoede aan capillairen en hij meent, dat deze afwijkingen in *alle* gevallen van erythroblastosis foetalis aanwezig zijn.

Het hyperplastische stroma zou stoffen afscheiden, welke ziekteverschijnselen bij het kind kunnen veroorzaken en eveneens bij de moeder in sommige gevallen van hydrops foetalis.

In tegenstelling tot de agglutinine-titer in het moederlijke serum, verloopt de ernst der afwijkingen in de placenta wel parallel met de ernst van de ziekteverschijnselen.

Volgens KLOOSTERMAN zijn er twee mogelijkheden betreffende de belangrijkheid der placentaire veranderingen:

1ste: De veranderingen zijn een onbelangrijk verschijnsel,

dat het gevolg is van hetzelfde agens als dat, hetwelk de ziekte bij het kind veroorzaakt.

2de: De afwijkingen vormen mede een causale factor in het ziektebeeld.

KLOOSTERMAN besluit tot de 2de mogelijkheid:

1ste: op grond van de paralleliteit tusschen de ernst der placentaire afwijkingen en de ernst der ziekteverschijnselen.

2de: op grond van het feit, dat overeenkomstige veranderingen in de placenta worden gevonden in gevallen, die van Rh-immunisatie onafhankelijk zijn (lues, diabetes van de moeder) en overeenkomstige ziekteverschijnselen en afwijkingen kunnen vertoonen als de erythroblastosis foetalis.

3de: omdat het voorkomen van intoxicatie-verschijnselen bij de moeder in gevallen van hydrops foetalis afhankelijk zou zijn van hyperplasie der placenta.

De theorie van DE SNOO en KLOOSTERMAN biedt zeker aantrekkelijkheden. Het voorkomen van zwangerschaps-intoxicatie bij de moeder in gevallen van hydrops foetalis wordt immers in de Angelsaksische literatuur wel genoemd, doch niet verklaard, evenmin als de gelijkenis met de verschijnselen, die bij lues en diabetes van de moeder optreden.

Wat de andere argumenten echter betreft, waarop de theorie steunt, hier tegen zijn ook bezwaren aan te voeren, n.l.:

1ste: verklaart de theorie evenmin als de theorie van LEVINE de verscheidenheid der klinische verschijnselen; immers het maakt voor de verklaring hiervan geen verschil of men de moederlijke agglutinines of de placenta in het centrum van het ziektebeeld plaatst.

2de: men verplaatst de moeilijkheid, die aanwezig is betreffende de incongruentie tusschen de titer der moederlijke agglutinines en de ernst der ziekteverschijnselen. Immers daar de placenta-afwijking secundair zou zijn aan de Rh-immunisatie, zou men thans een paralleliteit verwachten tusschen de titer der agglutinines en de afwijkingen in de placenta. Deze is evenzeer afwezig als de paralleliteit tusschen de agglutinine-titer en de ernst der ziekteverschijnselen. Bovendien neemt KLOOSTERMAN als norm voor de ernst der klinische ziekteverschijnselen de graad der haemolyse aan. Dit is niet geheel juist,

daar de haemolyse immers niet het eenige gevolg is van de antigeen-antilichaam-reactie en in de zeer ernstige gevallen de beschadiging der inwendige organen (lever) met haar gevolgen voor het kind meer op den voorgrond staat dan de (klinisch waarneembare) haemolyse.

3de: verklaart ook deze theorie niet de verergering van de ziekte gedurende de eerste levensdagen van het kind, daar dan toch de stofwisselingsproducten van het stroma niet meer op het kind kunnen inwerken. De anti-haemolytische werking van het menformon, die dan eveneens zou uitvallen, geeft voor deze opvatting ook weinig steun, daar het menformon, dat tijdens de zwangerschap door de placenta toch in groote hoeveelheden gevormd werd, de ziekte, althans gedeeltelijk, zon hebben kunnen voorkomen, hetgeen zeker niet het geval is (intrauterine dood bij de zwaarste vorm: de hydrops foetalis).

Hoewel dus nog bezwaren zijn aan te voeren en de resultaten van het onderzoek over de stroma-stoffen afgewacht moeten worden, is de gedachte, dat de placenta mede een rol speelt bij de pathogenese van de morbus haemolyticus neonatorum zeker stimuleerend. Het feit immers, dat de placenta zulke sterke veranderingen kan vertoonen doet zeker veronderstellen, dat omgekeerd deze veranderingen weer hun invloed zullen doen gelden op het geheele ziektebeeld.

VAN LOOKEREN CAMPAGNE 94), die hierbij onderzoekingen van ENGELHARDT aanhaalt, geeft een andere verklaring:

De haemolyse door lysolecithine, welke normaliter in het menschelijk lichaam plaats vindt, wordt door (vrij) cholesterol geremd. Hij meent — dit in overeenstemming met vroegere onderzoekers, o.a. BRINKMAN en VAN DAM —, dat de verhouding van het lecithine- en het cholesterine-gehalte in het bloed van den pasgeborene (het zgn. lipoid-quotiënt) een belangrijke invloed uitoefent op de intensiteit van de bloedafbraak. Hij vond bij een patiëntje met icterus gravis neonatorum een licht verhoogd cholesterolgehalte, maar een vrij sterk verhoogd lecithinegehalte van het bloed, waardoor het lipoid-quotiënt gedaald was. In het verloop van de ziekte, dat gunstig was, bleek het cholesterinegehalte van het bloed te stijgen en hier-

mede ook het lipoid-quotiënt. ENGELHARDT vond bovendien bij proeven in vitro, dat de vorming van lysolecithine uit lecithine door menformon geremd werd. Het is dus mogelijk, dat de gunstige ervaringen, die DE SNOO had met het gebruik van menformon bij de behandeling van icterus gravis neonatorum, berusten op de verminderde vorming van lysolecithine uit lecithine en als gevolg hiervan een minder sterke bloedafbraak.

HOET, VANDENBROUCKE en BOGAERT 56) zijn (met VAN LOOKE-REN CAMPAGNE) van meening, dat de gunstige ervaringen van plasma- en serumtoediening bij icterus gravis neonatorum berusten op het voorkomen van een anti-haemolytische factor en VANDENBROUCKE kon aantoonen, dat de anti-haemolytische werking aan het cholesterol gebonden was.

ROTHER MEYER en HICKMANS 138) bepaalden in 1945 in 14 gevallen van icterus gravis het cholesterolgehalte van het bloed en vonden in 9 gevallen hiervan een normale totale waarde, doch een lage waarde voor de cholesterolesters en een daarmee overeenkomstige hoge waarde voor het vrije cholesterol. Zij beschouwden deze uitkomsten als een gevolg van de leverbeschadiging, daar, gelijk reeds bekend was, bij ernstige leverparenchymbeschadigingen vaak een sterke daling in de cholesterolesterwaarde optreedt. Het (lyso)lecithine-gehalte is bij deze patiëntjes echter niet bepaald, zoodat een vergelijking met het onderzoek van ENGELHARDT niet wel mogelijk is.

Verklaring van gevallen van morbus haemolyticus neonatorum, waarin de moeder Rhesus-positief is.

Voor de $\pm 8-10\%$ der gevallen, waar de moeder Rh-positief was en de vader eveneens, is naar andere verklaringen gezocht voor het optreden van de morbus haemolyticus neonatorum bij het kind. Zooals wij reeds in het geval zagen, waarin het St-serum was ontstaan, is het mogelijk, dat een verschil in subgroepen der beide ouders een immunisatie van de moeder kan veroorzaken, doordat het foetus een antigeen bezit, dat de moeder mist. Het was echter niet mogelijk in alle gevallen van Rh+ moeders deze vorm van immunisatie aan te toonen.

Aangezien reeds de in het „historische overzicht” genoemde oude onderzoekers DIENST, MACQUARRIE en OTTENBERG vermoed hadden, dat de A en B antigenen van het foetus in de moederlijke circulatie zouden kunnen komen, en JONSSON 61) in 1936 in sommige gevallen een stijging der normale α en β agglutininnes post-partum had waargenomen, werd hierop opnieuw de aandacht gericht. Inderdaad werd gevonden, dat in een groot aantal zgn. hetero-specifieke zwangerschappen — d.w.z. zwangerschappen waarbij de vader en het foetus een antigeen of antigenen bezitten (A, B, of AB), die de moeder mist — na de partus een hooger titer der reeds normaliter in het moederlijk serum aanwezige α en/of β agglutinines optrad, welke na eenigen tijd weer tot de normale waarden terugging. Deze hetero-specifieke zwangerschappen werden geschat in 1 op 5 huwelijken voor te komen; zij werden dus geacht van een groote frequentie te zijn. In het overgrootste meerendeel der gevallen echter was het kind gezond en van morbus haemolyticus neonatorum geen sprake. Hoe was het nu te verklaren, dat wel het Rh-antigeen en niet de A en B antigenen via de vorming van antilichamen tot de ziekte van het kind aanleiding konden geven?

Dat de A en B antigenen behalve in de erythrocyten, ook in organen en in oplosbaren vorm in lichaamsvloeistoffen voorkomen, was reeds lang bekend. Verondersteld werd nu door BOORMAN en DODD 8), dat de α en/of β agglutinines, welke de placenta passeeren van moederlijk naar kinderlijk bloed, genutraliseerd zouden worden door de A en/of B antigenen, die in de lichaamsvloeistoffen aanwezig zijn. Hierdoor zouden de erythrocyten en de organen zooals de lever, welke eveneens de A en B antigenen bezitten, gespaard blijven voor de antigeen-antilichaam-reactie en haar schadelijke gevolgen. SCHIFF ontdekte echter in 1931, dat niet alle mensen de A en B antigenen in oplosbaren vorm in hun lichaamsvloeistoffen bezitten. Onderzoek van speeksel wees uit, dat $\pm 80\%$ der mensen tot de groep der zgn. „secretors” behoorde, n.l. de antigenen met het speeksel uitscheidten en $\pm 20\%$ behoorde tot de groep der zgn. „non-secretors”.

Het is dus theoretisch mogelijk, dat, indien een foetus geen

A of B antigenen in de weefselvloeistoffen bezit en er ontstaat in de zwangerschap een stimulatie van de vorming der moederlijke α en/of β agglutinines, bij overgang hiervan naar de kinderlijke circulatie een antigeen-antilichaam-reactie met de kinderlijke erythrocyten en weefsels kan plaats vinden en het ziektebeeld van de morbus haemolyticus neonatorum optreden. Inderdaad is eenige malen een zeer hoge anti-A titer gevonden (éénmaal tot 1 : 8.000.000 door BOORMAN, DODD en MOLLISON) in gevallen van morbus haemolyticus neonatorum, waar de Rh factor niet verantwoordelijk kon worden gesteld voor het ontstaan van de ziekte.

Het is wel zeer waarschijnlijk, dat in deze gevallen de anti-A agglutinines de oorzaak van de ziekte van het kind waren.

Aanvankelijk hebben de verschillende onderzoekers gemeend, dat de Rh-antigenen, in tegenstelling tot de A en B antigenen, tot de erythrocyten beperkt zouden zijn. BOORMAN en DODD 8) waren er in 1943 in geslaagd de Rh-antigenen niet alleen in weefsels, doch ook, zij het in minimale hoeveelheden, in lichaamsvloeistoffen (speeksel) aan te toonen. Ook na deze vondst werd echter aangenomen, dat deze zeer geringe hoeveelheden oplosbare Rh-antigenen onvoldoende zouden zijn om de in de kinderlijke circulatie gekomen anti-Rh agglutinines te neutraliseeren. De antigeen-antilichaam-reactie zou dus toch direct op de erythrocyten en organen inwerken. Ook de recente vondst van WITEBSKY en MOHN 206), die in geringe hoeveelheden het Rh-antigeen in amnionvloeistof aantoonde, brengt in deze opvatting geen wijziging. Ook zij konden onderscheid maken in $\pm 80\%$ „secretors” en 20% „non-secretors”.

Deze onderzoekers konden bovendien in 3 gevallen van erythroblastosis foetalis het Rh-antigeen niet aantoonen in de amnionvloeistof, zoodat zij veronderstelden, dat de aangetaste kinderen tot de groep der „non-secretors” zouden behooren.

Dat echter ook dit probleem nog niet volkomen opgehelderd is, bewees WIENER. Hij vermeldde een geval van erythroblastosis foetalis, waarbij de anti-A titer van het moederlijk bloedserum (met behulp van de conglutination test) na de partus tot 1 : 5.000 gestegen bleek te zijn, terwijl het kind toch een „secretor” was. Hierbij kan tevens vermeld worden, dat de

echte anti-A agglutinatie-titer 1 : 500 was, zoodat WIENER hier tot het bestaan van univalente A-antilichamen besluit, naar analogie van zijn veronderstelling der univalente Rh-antilichamen.

Bovendien rijst nog de vraag: waarom is de immunisatie door de A of B antigenen met er op volgende erythroblastosis foetalis van het kind zoo zeldzaam, indien toch 20 % der menschen tot de groep der „non-secretors” behoort. Ook hierop is nog geen afdoend antwoord gegeven. Later zal bij de bespreking van de polyetaliteit en van de zgn. icterus praecox nog op de A en B-immunisatie worden teruggekomen.

Tenslotte kunnen ook andere bloedgroepantigenen via immunisatie van de moeder de oorzaak zijn van de morbus haemolyticus neonatorum. Dit is voor het nieuwgevonden „Kell”-antigeen aangetoond door COOMBS, MOURANT en RACE 19), en wordt door MOURANT 211) vermoed voor het kort geleden ontdekte antigeen „Lewis”. Beide antigenen komen geheel onafhankelijk voor van de andere bekende bloedgroepantigenen. Waarschijnlijk zullen ook in de toekomst nog gevallen van morbus haemolyticus neonatorum worden beschreven die leiden tot de ontdekking van nieuwe bloedgroepantigenen.

Moderne opvattingen van WIENER over de pathogenese van de morbus haemolyticus neonatorum.

In hoofdstuk III werd melding gemaakt van WIENER's theorie der uni- en bivalente antilichamen. WIENER 183) trekt uit zijn vondsten ook belangrijke klinische conclusies, welke, hoewel ze nog niet algemeen worden aanvaard, belangrijk genoeg zijn om vermeld te worden:

WIENER veronderstelt, dat de hydrops foetalis en de congenitale anaemie veroorzaakt worden door de univalente antilichamen (glutinines), de icterus gravis neonatorum daarentegen door de bivalente antilichamen (agglutinines). Het verschil tusschen de eerste twee aandoeningen wordt bepaald door de hoeveelheid glutinines, die gedurende de zwangerschap van de moederlijke naar de kinderlijke circulatie over-

gaan: indien er veel van deze univalente antilichamen overgaan wordt het kinderlijke organisme dusdanig beschadigd, dat een hydrops foetalis ontstaat met doodelijken afloop voor het kind, met soms een voortijdige uitdrijving van het foetus. Indien echter slechts weinig univalente antilichamen overgaan, ontstaat alleen een meer of minder licht verloopende congenitale anaemie. De bivalente antilichamen echter, wier moleculen grooter zijn dan die der univalente antilichamen, passeeren de placenta vooral tijdens de partus onder invloed van de kracht der weeën; er worden agglutinatie-thrombi gevormd, die de lever beschadigen en ook in de hersenen door verstopping van capillairen, via een ischaemie de ganglioncellen beschadigen.

Hierdoor wordt dan het verschijnsel van de kernicterus verklaard. WIENER beschrijft een geval, waar de agglutinatie-thrombi in de hersenen zijn waargenomen; door andere onderzoekers zijn deze nooit gevonden.

De toename van de ernst van de ziekte na de geboorte verklaart WIENER uit de vorming van het X-proteïne, dat vóór de geboorte slechts in geringe hoeveelheid of in het geheel niet aanwezig zijn zou en pas na de geboorte van het kind in voldoende hoeveelheden gevormd worden om agglutinatie en haemolyse te doen optreden. De theorie bevredigt niet heelemaal, daar de glutinines blijkbaar op het foetus in utero, indien ze in overmaat aanwezig zijn, ook zonder X-proteïne een zoodanige ernstige uitwerking op het foetus kunnen hebben, dat dit eraan te gronde gaat.

Door zijn opvatting der uni- en bivalente antilichamen met hun klinische gevolgen, geeft WIENER echter wel een verklaring voor het feit, waarom in het eene geval een hydrops foetalis, in het andere geval een icterus gravis neonatorum of congenitale anaemie optreedt. Vóór hem kon deze verscheidenheid slechts worden verklaard door het verschil in het tijdstip, waarop de immunisatie een aanvang nam en daardoor verschil in tijdperk, gedurende welke het foetus blootgesteld was aan de werking der agglutinines, wier sterkte eveneens wisselt bij de verschillende vrouwen.

Tegenover de hypothese van WIENER staat echter, dat het

vinden van incomplete antilichamen niet gebonden is aan de hydrops of congenitale anaemie, maar dat deze ook bij de icterus gravis worden waargenomen, terwijl omgekeerd vaak een sterk agglutinatie-titer aanwezig is, niet alleen bij de gevallen van icterus gravis, maar ook in gevallen van hydrops foetalis en congenitale anaemie.

Door HALBRECHT werden in 1944 een aantal gevallen van icterus neonatorum waargenomen, die klinisch het midden hielden tusschen de icterus gravis neonatorum en de physiologische icterus neonatorum. De icterus werd zichtbaar reeds op den eersten levensdag, doch de kinderen waren niet ziek, en lever en milt waren niet vergroot.

Hij vond nu in 95 % van zijn 60 gevallen, dat de bloedgroepen, volgens het ABO-systeem, van moeder en kind onderling onvereinigbaar waren en veronderstelde als oorzaak van deze toestand (die hij icterus praecox noemde, om haar te onderscheiden van de twee andere vormen van icterus), een immunisatie van de moeder door het A of B antigeen van het kind.

Ook WIENER 182) vond in 1946 op 42 gevallen van icterus vlak na de geboorte optredend, soms met anaemie en erythroblastaemie gepaard gaande, doch in den regel spontaan genezend, in 81 % hiervan, dat de bloedgroepen van moeder en kind onvereinigbaar waren, terwijl dit bij slechts 25 % der normale kinderen het geval was.

Ook in gevallen van physiologische icterus neonatorum is naar de mogelijkheid van immunisatie door de Rh-factor gezocht. LANGLEY en STRATTON vonden in 1941 op 41 gevallen van physiologische icterus neonatorum een percentage Rh-moeders, zooals dit gemiddeld onder de bevolking voorkomt en niet zooals bij de moeders van kinderen met icterus gravis neonatorum wordt gevonden. BOORMAN, DODD en MOLLISON 198) vonden slechts $6 \times$ in 60 gevallen van physiol. icterus neonatorum de moeder Rh-negatief en bovendien werden in 3 dezer 6 gevallen anti-Rh agglutinines in het bloedserum van de moeder aangetroffen, zoodat mogelijk in deze gevallen een mild verloopende icterus gravis neonatorum aanwezig was.

HOOFDSTUK V

THERAPIE VAN DE MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

Ook op het gebied van de behandeling van de erythroblastosis foetalis hebben de nieuwere inzichten veranderingen gebracht.

Een logische consequentie was de toediening van Rh negatief bloed in plaats van op de Rh-factor niet-onderzocht bloed. Terwijl vroeger als donor vaak de vader werd gekozen, zal deze thans bij voorkeur niet meer uitgezocht worden om als donor op te treden. Immers de erythrocyten van den vader zijn in elk geval de dragers van dezelfde antigene eigenschappen van het kind, die bij de moeder de vorming van antilichamen hebben opgewekt. De erythrocyten van den vader zullen dus, wanneer zij in de kinderlijke circulatie worden gebracht, aan dezelfde werking der moederlijke agglutinines bloot staan als de kinderlijke erythrocyten.

Het was vroeger (voor 1940) ook vaak gebleken dat bij de icterus gravis neonatorum na een bloedtransfusie de icterus nog toenam en het haemoglobine-gehalte van het bloed weer snel daalde, zoodat aangenomen moest worden, dat ook het toegediende bloed snel afgebroken werd.

Toch was de toepassing van de bloedtransfusie reeds een groote vooruitgang in de behandeling, daar men vroeger volkomen machteloos tegenover de ziekte stond.

Vanaf het moment dat regelmatig bloedtransfusies met Rh negatief bloed werden toegepast, bestond de indruk dat het haemoglobine-gehalte van het kinderlijk bloed beter op peil werd gehouden door Rh negatief dan door Rh positief bloed (LEONARD 203), WIENER en LEVINE 173)).

MOLLISON 103) heeft kunnen aantonen, dat inderdaad toegediende Rh— erythrocyten gedurende een langere periode in het kinderlijke bloed aanwezig blijven dan Rh+ erythrocyten. Hij gebruikte hiervoor een gewijzigde methode van ASHBY. Deze was reeds in 1919 in staat de levensduur van getransfundeerde erythrocyten te schatten door O erythrocyten in te brengen bij een A ontvanger. Hij nam daarna op verschillende dagen van den ontvanger bloed af, bracht met anti-A sera de A erythrocyten tot agglutinatie en kon de overgebleven niet-geagglutineerde O erythrocyten tellen.

MOLLISON kon nu met behulp van de M en N groepen de levensduur van Rh+ en Rh— ingebrachte erythrocyten berekenen.

Het beste kan dit aan zijn voorbeeld worden geïllustreerd: Bij een kind met de bloedgroep OMRh+ worden ingebracht zoowel O M N Rh— als O N Rh+ erythrocyten. Bloed van het kind wordt op regelmatige tijden afgenomen en geagglutineerd:

a) met anti-Rh serum. Hierdoor worden alleen de Rh+ erythrocyten geagglutineerd; de niet-geagglutineerde Rh— cellen kunnen worden geteld.

b) met anti-M serum. Hierdoor worden juist de Rh— erythrocyten geagglutineerd en thans kunnen de losse Rh+ cellen worden geteld.

Het bleek dat de levensduur der Rh negatieve erythrocyten gemiddeld 80 dagen was. De Rhesus positieve erythrocyten echter werden veel sneller geëlimineerd en in het merendeel der gevallen waren na 10 dagen alle Rh+ erythrocyten uit de kinderlijke circulatie verdwenen.

MALONEY ging bij militairen volgens een eenvoudiger principe te werk, doch kon eveneens nagaan, hoe lang getransfundeerde Rh+ erythrocyten bij Rh— personen in de circulatie bleven.

Hij agglutineerde de erythrocyten van de Rh— patiënten met anti-Rh-sera. Na een transfusie met Rh+ bloed kon hij agglutinatie aantonen. De Rh+ cellen verdwenen echter snel uit het bloed en van agglutinatie was dan geen sprake meer. In één geval waren reeds op den vierden dag na de transfusie alle ingebrachte cellen geëlimineerd.

Behalve het bloed van den vader zal ook het bloed van de moeder bij voorkeur niet aan het kind worden toegediend, daar hiermede nog extra agglutinines in de kinderlijke circulatie worden gebracht.

Nog steeds gaan af en toe stemmen op om de kinderen toch Rh+ bloed toe te dienen (DANIS, ETO, SENNOTT 27), DARROW 30)).

Gedeeltelijk berust dit op het feit, dat over Rh— bloed niet altijd beschikt kan worden, gedeeltelijk op het feit, dat het succes van de transfusie met Rh— bloed ten opzichte van de transfusie met Rh+ bloed niet zoo opvallend is, dat alle klinici meteen van het nut ervan overtuigd zijn. De eerstgenoemde onderzoekers voeren bovendien aan, dat de toegevoerde Rh+ erythrocyten de antilichamen, welke in de kinderlijke circulatie zijn, zouden absorbeeren en hierdoor zouden de kinderlijke erythrocyten vrij blijven van de inwerking der agglutinines. Dit is theoretisch wel denkbaar, doch het kinderlijke organisme is dan wel blootgesteld aan de gevolgen van de destructie der ingebrachte erythrocyten en de toch reeds beschadigde levercellen worden door de afbraakproducten nog zwaarder belast. Indien Rh-negatieve erythrocyten worden toegediend en hierdoor de aanmaak van de eigen erythrocyten van het kind geremd, wordt de lever daarentegen niet zwaarder belast dan onder de gegeven omstandigheden onvermijdelijk is.

Dat het verschil in het klinisch waarneembare succes tusschen de behandeling met Rh+ en die met Rh— bloed niet zoo indrukwekkend is, kan het gevolg zijn van het feit, dat de critieke phase van de ziekte slechts kort duurt. Wanneer de Rh+ erythrocyten bijv. in een tijdsverloop van 10 dagen worden geëlimineerd, zooals MOLLISON dit in vele gevallen vond, heeft het kind althans de eerste week nut van de erythrocyten gehad.

Deze eerste levensweek is echter juist de periode van het meest ernstige levensgevaar voor het kind. Wellicht zullen meerdere transfusies noodig zijn, doch indien het patiëntje over de eerste levensweken wordt heengeholpen, zal dit weliswaar het beste met behulp van Rh— erythrocyten kunnen

geschieden, doch in mindere mate ook met behulp van Rh+ erythrocyten.

Slechts wanneer de ingebrachte Rh+ erythrocyten binnen zeer korten tijd (3 à 4 dagen) worden afgebroken, ligt het voor de hand, aan het nut van deze Rh+ erythrocyten te twijfelen.

Bij het selecteeren van donores voor de bloedtransfusie heeft men ook rekening te houden met de mogelijkheid van immunisatie door Rh-subgroepen. Indien de mogelijkheid bestaat vóór de te verwachten partus het bloed van de moeder te onderzoeken, dan heeft men gelegenheid een donor met dezelfde Rh-subgroep uit te zoeken als de moeder bezit, daar diens erythrocyten door de moederlijke agglutinines niet zullen worden aangetast.

Indien echter de Rh-subgroep van de moeder niet bekend is, of wel alleen maar bekend is dat de moeder in een bepaald geval Rh+ is, zonder dat het genotype kan worden bepaald, dan wordt de beslissing welk bloed gegeven moet worden, moeilijk.

WIENER en WEXLER stelden voor in deze gevallen moederlijke erythrocyten te gebruiken, gescheiden van het plasma, dat de antilichamen bevat en gesuspendeerd in physiologische zoutoplossing of in bloedplasma, waarin geen Rh-agglutinines aanwezig zijn (bijv. bloedplasma van den vader). Inderdaad, welke ook de aard van de immunisatie is, de moederlijke erythrocyten zullen zeker het agglutinogeen missen, waartegen de agglutinines zijn gericht, aangezien anders immers de immunisatie niet had kunnen optreden.

Indien de moederlijke agglutinines kunnen worden verwijderd, kunnen dus de erythrocyten zonder bezwaar worden toegediend. De daarvoor aangewezen methode is echter niet zoo gemakkelijk uit te voeren, en heeft dan ook weinig ingang gevonden.

In het algemeen zal de te volgen richtlijn dus zijn Rh— bloed toe te dienen aan kinderen van Rh— moeders. Indien het bloed van de moeder voor de partus is onderzocht en tot één der (andere) Rh-subgroepen blijkt te behooren, kan getracht worden een donor met een passende Rh-subgroep te

vinden. Indien de Rh-bloedgroep van de moeder niet bekend is en er moet worden ingegrepen wegens ernstige of snel toenemende anaemie van het kind, dan is toedienen van Rh— bloed het veiligst. Wanneer geen Rh— bloed beschikbaar is, kunnen, indien dit technisch uitvoerbaar is, uitgewassen erythrocyten van de moeder, gesuspendeerd in plasma of physiologische zoutoplossing worden gegeven en, indien dit niet mogelijk is, mag niet gearzeld worden Rh+ bloed toe te dienen (in gevallen althans, waar wegens de sterke anaemie alleen bloed levensreddend kan werken.)

Over het tijdstip, waarop de bloedtransfusie moet worden toegepast, kan nog verschil van meening bestaan. Is een sterke anaemie (bijv. minder dan 2 miljoen erythrocyten per mm^3) reeds bij de geboorte van het kind aanwezig, of daalt het aantal erythrocyten in den loop van den eersten dag zeer snel, dan zal wel niemand een bloedtransfusie uitstellen.

Echter, en soms juist bij zware gevallen van icterus gravis is vaak een anaemie, althans gedurende de eerste dagen, niet aanwezig en is de ernstige toestand meer het gevolg van de sterke beschadiging van de lever, dan een regelrecht gevolg van een door bloedafbraak opgetreden anaemie. In deze gevallen is het mogelijk een bloedtransfusie uit te stellen en onder frequente contrôle van het bloed (minstens $2\times$ per 24 uur), de verschijnselen van anaemie af te wachten, in de veronderstelling dat een bloedtransfusie de zware gevallen van leverbeschadiging met eventueel doodelijken afloop, toch niet kan redden (GIMSON 42)). Deze neemt als grens een aantal erythrocyten van $3\frac{1}{2}$ miljoen per mm^3 . Daalt het aantal erythrocyten hieronder, dan wordt een transfusie toegepast. Anderen (CAPPELL 18) bijv. denken hierover anders en passen bloedtransfusies ook in de gevallen, die zonder of met een lichte anaemie verlopen, toe, teneinde de eigen bloed-aanmaak van het kind hierdoor te vertragen. De vorming van Rh+ erythrocyten wordt hierdoor tegen gegaan, en indirect de haemolyse dezer nieuw gevormde erythrocyten, zoodat de toch reeds beschadigde lever niet verder belast wordt. CAPPELL beveelt aan in die gevallen, waar kans op plethora bestaat, een gelijke hoeveelheid bloed, als toegediend wordt,

te onttrekken. In deze zonder anaemie verloopende ernstige gevallen komt tevens het probleem der plasma-transfusies naar voren. In gevallen, met ernstige anaemie verlopend, zal men wel aan bloed de voorkeur boven plasma blijven geven, doch HOET, VANDENBROUCKE en medewerkers 56) en VAN LOOKEREN CAMPAGNE 94) zagen van plasma-transfusies goede resultaten. HOET had zelfs, evenals HAMPSON in 1929, successen met het intraveneus of intramusculair toedienen van moederlijk serum, dat dus bovendien nog antilichamen bevat.

Wij vermeldde reeds in hoofdstuk IV dat deze onderzoekers meenden, dat het succes der plasma-transfusies te danken was aan de anti-haemolytische stof, die er in den vorm van het (vrije) cholesterol in aanwezig was. Bovendien echter dragen de plasma-eiwitten bij tot herstel van de door de leverbeschadiging opgetreden veranderingen in het eiwitspectrum.

JACOBI, LITVAK en GRUBER 59) behandelden zelfs twee gevallen van icterus gravis neonatorum, die met oedemen gepaard gingen en waarvan in één geval hypalbuminaemie aangetoond kon worden, met serum-albumine intraveneus en bereikten hiermede in eenige dagen tijds een volledig verdwijnen der oedemen. Bloedtransfusies hadden in deze gevallen geen invloed op de oedemen.

Het onttrekken van bloed in de gevallen, waar men beducht is voor het optreden van plethora, is bij zuigelingen niet gemakkelijk door het geringe volume der venen. Zelfs met behulp van de venesectie, welke soms noodig is om bloed toe te dienen, gelukt het meestal niet om een aanzienlijke hoeveelheid bloed aan het kind te onttrekken. Als plaats om bloed te onttrekken komt nog het meest in aanmerking de sinus longitudinalis. WALLERSTEIN 160) beschreef de volgende methode van vervanging van het kinderlijke bloed door Rh— bloed. Hij voerde tegelijkertijd Rh— bloed toe intraveneus (per venesectie) en onttrok bloed uit de sinus longitudinalis. Hiermede vermeed hij zoowel de plethora, die zou kunnen optreden, indien eerst bloed toegevoerd en daarna pas bloed onttrokken werd, als de shock door exsanguinatie, indien eerst bloed ont-

trokken en pas later bloed toegevoerd werd. Toch geeft ook WALLERSTEIN toe, dat dit een „dramatische therapie” is en hij stelt dan ook voor de methode alleen in zware gevallen toe te passen. Zelf had hij in de drie gevallen waar de methode toegepast was, onmiddellijk verbetering en verder herstel gezien, doch uit zijn beschrijving der gevallen kan niet duidelijk opgemaakt worden, of de patiëntjes ook niet langs een minder ingrijpenden weg zouden zijn beter geworden.

Indien men trouwens bezorgd is voor het optreden van plethora, bijv. bij kinderen met een laag gewicht of bij prematuren, dan kunnen kleine hoeveelheden geconcentreerde erythrocyten-suspensies toegediend worden (S. MILES BOUTON 101)).

Deze worden bereid door uit citraatbloed het plasma te verwijderen en eventueel physiologische zoutoplossing toe te voegen, om de viscositeit te verminderen. Hiermede kan een concentratie van 6—8 millioen erythrocyten per mm^3 worden bereikt. De hoeveelheden kunnen dienovereenkomstig kleiner zijn dan van totaal bloed, n.l. ± 15 cc. per kg lichaamsgewicht van het kind, terwijl van niet-geconcentreerd bloed doorgaans ± 20 —25 cc. per kg lichaamsgewicht gegeven wordt.

Ook na de eerste bloedtransfusie blijft regelmatig contrôle van het aantal erythrocyten gewenscht teneinde opnieuw bloed te kunnen toedienen, als het aantal hiervan daalt. In het algemeen wordt de waarde van $3\frac{1}{2}$ millioen erythrocyten per mm^3 welke ook GIMSON als norm gebruikte, wel als ondergrens beschouwd, althans gedurende de eerste dagen. Hier geldt een snelle daling van het aantal erythrocyten als gevaarlijker dan een langzame daling, zooals we die nog wel in de tweede en derde levensweek zien en welke dan vaak weer zonder therapie in herstel van de anaemie overgaat. Bij een snelle toename van de anaemie zal dus spoediger getransfundeerd moeten worden, terwijl bij een langzame toename van de anaemie, ondanks het feit, dat dan lagere waarden bereikt kunnen worden, nog afgewacht kan worden.

Behalve bloed- en plasmatransfusies staan ons nog eenige andere hulpmiddelen bij de behandeling der erythroblastosis foetalis ten dienste. Wij vermeldden reeds, dat DE SNOO (143)

goede ervaringen had van het toedienen van menformon (3×10.000 M. E. per dag) en van LOOKEREN CAMPAGNE 94) diende extra cholesterol toe (500 mg. per dag per injectie).

Toevoer van extra vocht, oraal, subcutaan of intraveneus, in den vorm van NaCl 0,9 % of van Ringsche oplossing of van gelijke deelen NaCl 0,9 % en glucose 5 % zal van nut kunnen zijn om de concentratie der agglutinines in bloedbaan en weefsels te verdunnen. (Hierbij zal echter rekening moeten worden gehouden met het feit dat de uitscheiding van zouten door de nieren van den pasgeborene slechts in beperkte mate mogelijk is. *)

Indien bloedingen aanwezig zijn, zal vitamine K toegediend moeten worden. Gedurende de eerste levensdagen bestaat reeds een physiologische hypoprothrombinaemie en bij de erythroblastosis foetalis schieten de beschadigde levercellen ook gedeeltelijk tekort in hun functie prothrombine te vormen met behulp van vitamine K.

De toevoeging van choline aan de voeding als factor, die de leververvetting tegengaat, is aanbevolen: Choline zou volgens de theorie van BEST het vet in de lever mobiliseeren. Wellicht zullen in de toekomst nog andere stoffen, welke op een of andere wijze een beschuttende werking op de lever uitoefenen (wij denken hierbij aan methionine) worden aanbevolen.

Over het verrichten van de partus arte praematurus, hetzij zelfs Sectio Caesarea, loopen de meeningen nog uiteen.

Eenerzijds bekort men den duur van de periode, waarin het kind aan de schadelijke antilichamen bloot staat, anderzijds echter worden de levenskansen van het kind door de praemature geboorte verlaagd. Daarbij moet bedacht worden, dat het kind, dat door de voortijdige geboorte ter wereld is gekomen, geen gezonde vroeggeborene is; het is lijdende aan een ziekte, al is deze in de gunstige gevallen wellicht minder ernstig dan wanneer de zwangerschap niet onderbroken zou zijn geworden. Het is begrijpelijk, dat de meeningen omtrent het kunstmatig opwekken van een vroeggeboorte in deze

*) Zie o.a. C. A. SMITH, The physiology of the newborn infant 1945 blz. 249.

gevallen nog zeer uiteen loopen en ervan afhankelijk zijn of men het eerstgenoemde dan wel het laatstgenoemde argument het zwaarst laat wegen. Hierbij speelt een subjectieve factor een groote rol, daar men in een concreet geval nooit kan zeggen, hoe het geval zou zijn verlopen indien men anders had gehandeld, terwijl voor een objectief oordeel een groot aantal gevallen uit een vergelijkbaar materiaal noodig is. Voorloopig zijn wij geneigd, in het meerendeel der gevallen de spontane geboorte af te wachten en slechts tot partus arte praematurus over te gaan, indien reeds één of meerdere gevallen van intra-uterine dood zijn voorgekomen.

De vroegtijdige geboorte met sectio Caesarea brengt bovendien nog gevaren mede voor de moeder, terwijl de verwachting, dat het kind niet de verergering van de ziekte na de geboorte zou vertoonen, niet in vervulling is gegaan. De sectio Caesarea vindt in deze gevallen dan ook slechts weinig toepassing.

Prophylaxis van de morbus haemolyticus neonatorum.

Het voorkómen van de ziekte verkeert nog geheel in het beginstadium.

Een advies, het eerst door LEVINE gegeven, kan nog nauwelijks een echte prophylactische maatregel genoemd worden: LEVINE raadde n.l. aan vóór elke bloedtransfusie bij elk meisje of jonge vrouw de Rh-bloedgroep te bepalen, en indien zij Rh— is, alleen Rh— bloed toe te dienen. Hiermede kan inderdaad in een deel der gevallen voorkomen worden dat de ziekte reeds het eerste kind aantast. In het meerendeel der gevallen echter heeft de moeder nooit een bloedtransfusie doorgemaakt en dan blijft deze maatregel dan ook buiten beschouwing. Ook het toedienen van intramusculaire bloedinjecties, hetgeen in de zuigelingenleeftijd nogal eens geschiedt b.v. in gevallen van dystrophie en lichte anaemie, zal in de toekomst vooral bij meisjes met inachtneming van de Rh-bloedgroep moeten worden toegepast ten einde een immunisering door deze kleine hoeveelheden bloed te voorkomen.

Het afraden van een huwelijk tusschen een Rh+ man en een Rh— vrouw heeft, gezien de lage frequentie van de ziekte

in deze gezinnen, weinig nut en zou in de praktijk ook niet door te voeren zijn.

De overige maatregelen verkeerden nog in het experimenteële stadium. HOMBURGER 58) slaagde erin bij een aantal konijnen en caviae die met Rh+ bloed waren ingespoten, de vorming van anti-Rh agglutinines te remmen met behulp van natriumsalicylaat. Van de dieren, die natriumsalicylaat toegediend kregen (0,16 gr per kg lich. gewicht dagelijks per maagsonde of per subcutane injectie), vormden op een totaal van 18 slechts 2 dieren anti-Rh agglutinines. Van de 21 controledieren, die geen natriumsalicylaat toegediend kregen, vormden er 15 anti-Rh agglutinines. Hoewel HOMBURGER zijn studie nog slechts „voorloopig” noemt, geven zijn resultaten een aanduiding, dat wellicht in de toekomst langs deze weg ook in het menselijke lichaam de vorming van anti-Rh agglutinines kan worden tegengegaan en aldus ook het voorkomen van erythroblastosis foetalis.

Een ander onderzoek, wellicht nog meer belovend voor de toekomst, is dat van CALVIN 17) en zijn medewerkers. Hun gedachtengang was de volgende: Indien men erin zou kunnen slagen de specifieke groep (het haptēen) van het Rh-antigeen te isoleeren, zou men deze kunnen gebruiken om het Rh-antilichaam hiermede te neutraliseeren. Hiermede zou dus de desensibilisatie haar intrede in de therapie doen, of beter gezegd, hiermede zou kunnen getracht worden de ziekte die het gevolg is van het aangrijpen der antigeen-antilichaam reactie op erythrocyten en organen, te voorkomen.

Dit haptēen is in het antigeen-molecuul gebonden aan een stof van eiwitachtige structuur. Indien het mogelijk zou zijn dit Rh-haptēen te scheiden van het eiwit, zou het daardoor zijn antigene eigenschappen verliezen en slechts het vermogen overblijven om de reeds onder invloed van het foetale antigeen gevormde agglutinines te binden (zonder de kans te loopen, een haemolytische reactie of een anaphylactische shock te veroorzaken bij parenteraal toedienen van een aan het organisme vreemd eiwit).

CALVIN en zijn medewerkers konden nu in het stroma van menselijke erythrocyten een eiwit aantoonen dat bleek het

Rh-antigeen te bevatten; zij noemden dit eiwit het elinine. Zij toonden het Rh-antigeen aan door verdunningen van het eiwit te voegen bij een standard anti-Rh serum van een bepaalde titer, het mengsel gedurende een uur in de broedstoof te plaatsen en daarna de titer van het gebruikte serum nogmaals te bepalen. In de lage verdunningen trad geen agglutinatie meer op met Rh+ cellen, zoodat aangenomen moest worden dat het agglutinine reeds gebonden was door het Rh-antigeen van het elinine. Een contrôleproef met elinine, bereid uit Rh—erythrocyten, gaf geen remming der agglutinines; het verschijnsel was dus specifiek.

Het elinine bevat als bestanddeelen 40—50 % lipoiden. CALVIN slaagde er thans in, uit het elinine een in aether oplosbaar eiwitvrij materiaal af te scheiden, dat de Rh-factor bevatte. Hiermede was dus de Rh-factor van de eiwitfractie gescheiden en deze heeft zijn antigene eigenschappen verloren. Hij kon zijn resultaten nog niet naar willekeur reproduceeren en zijn onderzoek is dus ook nog niet beëindigd.

WIENER trachtte het probleem van de prophylaxis nog van een andere zijde te benaderen:

Indien iemand tegelijkertijd door twee antigenen geïmmuniseerd wordt, zal het krachtigste antigeen een immunisatie door het zwakkere antigeen belemmeren (zgn. competition of antigens). Zoo vond WIENER, dat een moeder welke zoowel door het A-antigeen van het kind als door het Rh-antigeen werd geïmmuniseerd, minder sterke Rh-agglutinines vormde dan indien ze alleen door het Rh-antigeen werd geïmmuniseerd (bijv. als het kind tot de bloedgroep ORh behoorde). Het A-antigeen is krachtiger dan het Rh-antigeen, doch zooals wij reeds zagen, zijn in het algemeen de gevolgen van de A-immunisatie voor het kind minder ernstig.

De prognose voor het kind, wiens moeder ORh— is, is dus gunstiger, indien het kind tot de bloedgroep ARh+ behoort, dan indien het kind tot de bloedgroep ORh+ behoort. Deze gedachtengang volgend, trachtte WIENER 181) door injecties met krachtige, doch onschuldige antigenen de Rh-immunisatie van de moeder te voorkomen. Hij injecteerde

gedurende de zwangerschap typhus- en kinkhoestvaccins bij de moeder, doch had nog geen goede resultaten. Hij weet dit aan het feit, dat indien reeds immunisatie opgetreden was, de vaccins geen effect meer zouden hebben. Ze zouden dus inderdaad meer prophylactisch dan therapeutisch werkzaam zijn. Hiermede vervalt echter voor een goed deel de indicatie voor toedienen ervan, daar men nooit zeker is of immunisatie zal optreden (immers slechts in 1 op ongev. 25 gevallen), vóór men het bewijs heeft, dat ze reeds aanwezig is.

HOOFDSTUK VI

OVER HET VERBAND TUSSCHEN DE RH-FACTOR EN HET OPTREDEN VAN REACTIES NA BLOEDTRANSFUSIES

Wij zagen reeds in het historische overzicht, dat de onverklaarde reacties, na bloedtransfusies opgetreden, medegewerkt hebben tot de ontdekking van de Rh-immunisatie. WIENER en PETERS 162) waren in 1940 de eersten, die anti-Rh agglutinines konden aantoonen in het bloedserum van patiënten, die herhaalde bloedtransfusies hadden gekregen en daarop haemolytische reacties gingen vertoonen, zonder dat in deze gevallen van zwangerschap sprake was geweest. Ook door herhaalde transfusies met bloed van Rh+ donores bij een Rh— patiënt kon dus de patiënt geïmmuniseerd worden en anti-Rh agglutinines vormen, zoodat ook Rh— mannen aan hetzelfde proces blootstaan als vrouwen. Het bleek echter, dat, evenals bij de gevallen van erythroblastosis foetalis, niet steeds immunisatie optrad na bloedtransfusies, welke daartoe potentieel aanleiding konden geven. UNGER en WIENER 157) vermelden, dat slechts in 1 : $\pm$ 50 gevallen na een transfusie van Rh+ bloed bij een Rh— ontvanger de immunisatie optreedt. Veelal geschiedt dit pas na meerdere bloedtransfusies en wel *ondanks het feit, dat er nu geen placentaire barrière bestaat, waar het Rh+ antigeen direct in de circulatie van de patiënt wordt gebracht.*

Weliswaar vonden CALLENDER en PAYKOÇ (gecit. door GUNZ 47), dat in 1 : $\pm$ 17 gevallen van multiple bloedtransfusies immunisatie optrad, dus een lagere waarde dan UNGER en WIENER; doch ook zij vonden dus, dat slechts een klein gedeelte der Rh— patiënten op toediening van Rh+ bloed met vorming van antilichamen reageerde.

Volgens UNGER en WIENER is het dan ook waarschijnlijk, dat niet zoozeer de placenta-doorlaatbaarheid beslissend is voor het optreden van Rh-immunisatie in het moederlijk lichaam, dan wel de constitutie van de Rh— moeder, of van de Rh— patiënt, in het geval der multiple bloedtransfusies. M.a.w. er zal alleen dan immunisatie optreden, indien de patiënt gemakkelijk antilichamen vormt. De factoren welke hierbij een rol spelen zijn nog onbekend. Deze veronderstelling wordt gesteund door het voorkomen van multiple immunisatie in een grootere frequentie dan gemiddeld zou worden verwacht. WIENER en FORER 163) vermeldden een patiënt, welke zoowel anti-Rh als anti-M agglutinines vormde en in hoofdstuk II vermeldden wij de merkwaardige patiënt van CALLENDER en PAYKOÇ, die, behalve anti-Rh agglutinines, nog agglutinines tegen de erythrocyten van verschillende donores vormde.

In het algemeen zijn meer transfusie-reacties beschreven bij een eerste transfusie tijdens of na de zwangerschap, dan na een herhaalde bloedtransfusie buiten een zwangerschap. WIENER schrijft het frequenter voorkomen van transfusie-reacties tijdens of na zwangerschappen toe aan het feit, dat in de zwangerschap het antigeen gedurende langen tijd gelegenheid heeft in de circulatie van de Rh— vrouw over te gaan. Het immuniseerend effect hiervan is grooter dan van één, zelfs van meerdere bloedtransfusies. Overigens zijn volgens WIENER weinig bloedtransfusies met groote intervallen voor den patiënt gevaarlijker dan transfusies in een kort tijdsbestek. Ook in dier-experimenten is dit het geval. Dieren vormen n.l. na vele injecties kort achter elkaar, van een bepaald antigeen veel moeilijker antilichamen, dan indien het antigeen in groote intervallen wordt toegediend.

Evenals voor de gevallen van erythroblastosis foetalis wordt bij de reacties na bloedtransfusies, geschat, dat $\pm 90\%$ ervan berust op immunisatie door de Rh-factor. Immunisatie door de Rh-subgroepen kan plaats vinden op dezelfde wijze en met vorming der zelfde variaties van anti-sera, als bij de erythroblastosis foetalis beschreven is.

Voor de andere 10 % der gevallen moet de oorzaak worden gezocht in andere bloedgroepen. De bloedgroepen A en B

komen hier natuurlijk niet in aanmerking, daar slechts in geval van een vergissing bloed van de bloedgroep A aan een patiënt met bloedgroep O of B zal worden toegediend. Een enkele maal is echter in geval van reacties na herhaalde bloedtransfusies een anti-M agglutinine aangetoond (WIENER en FORER 163), BROMAN 10)). Gezien de groote individualiteit der bloedgroepen, waardoor nog steeds nieuwe, al of niet met het Rh-systeem samenhangende bloedgroepen worden gevonden, moet in gevallen van reacties na herhaalde bloedtransfusies rekening worden gehouden met de mogelijkheid, dat nog niet eerder waargenomen agglutinines de oorzaak hiervan kunnen zijn.

De mogelijkheid om transfusie-reacties te voorkomen berust, daar in de groote meerderheid der gevallen de patiënt Rh— is, op het toedienen van Rh— bloed aan een Rh— patiënt. Dit geldt vooral daar, waar het een bloedtransfusie post-partum of post-abortum betreft. Ook hier is echter, evenals in het geval van de transfusies bij de erythroblastosis foetalis, de mogelijkheid van het onderzoek der Rh-bloedgroepen niet steeds aanwezig en Rh negatief bloed niet in zulke groote hoeveelheden beschikbaar, dat men maar Rh— bloed toe kan dienen, zonder de Rh-bloedgroep van de patiënt te kennen. Dit zou trouwens ook niet juist zijn, daar we weten, dat ook het Rh— bloed een, zij het zwak, antigeen bevat en dus door toediening hiervan bij Rh+ patiënten eveneens immunisatie zou kunnen optreden.

LEVINE trachtte de moeilijkheid op te lossen voor gevallen waar de bloedtransfusie niet op de uitslag van het Rh-onderzoek kon wachten. Hij stelde voor een druppel serum van de patiënten en een druppel erythrocyten-suspensie van den donor in een testbuisje samen te brengen, een uur in de broedstoof bij 37° C. te plaatsen en daarna de agglutinatie af te lezen. Dit geschiedde dan in plaats van het samen brengen op een voorwerpglas, zooals voor de ABO groepen gebruikelijk is en waarbij agglutinatie snel kan worden afgelezen.

LEVINE's proef is echter door de nieuwere onderzoekingen omtrent het incomplete antilichaam achterhaald. Is n.l. een

incompleet antilichaam aanwezig, dan treedt agglutinatie toch niet op, ondanks de bestaande immunisatie en moeten verdere proeven worden verricht om de immunisatie te kunnen aantonen. De proef van LEVINE zal hiervoor geen uitsluitel kunnen geven.

WIENER 172) gebruikte de zgn. biologische test, om in spoedgevallen na te gaan of het te geven bloed door de patiënt verdragen zou worden. Hij diende bij volwassenen 50 cc. van het te geven bloed intraveneus toe en vergeleek het serum of plasma van de patiënt vóór deze injectie en $1\frac{1}{2}$ uur erna. Was de patiënt geïmmuniseerd, dan trad een lichte reactie op in den vorm van temperatuursverhooging, soms zelfs gepaard gaande met een kort durende koude rilling, en de kleur van het serum was $1\frac{1}{2}$ uur na de intraveneuze toediening van het bloed duidelijk donkerder geworden, doordat haemolyse opgetreden was.

Was de proef negatief uitgevallen, dan werd de verdere benodigde hoeveelheid bloed toegediend. In twijfelgevallen werd nogmaals 50 cc. intraveneus ingespoten en nog $1\frac{1}{2}$ uur afgewacht.

Van vele zijden (o.a. LEVINE 85)) heeft men zich terecht tegen het uitvoeren van deze biologische test verzet. LEVINE meent, dat het uitvoeren ervan zeker niet onschuldig is, daar, indien de patiënt sterk overgevoelig is geworden door vorige transfusies (of zwangerschappen), het toedienen van 50 cc. zeer ernstige reacties kan veroorzaken. Het meeste verzet trad echter naar voren toen WIENER de biologische test uitvoerde om Rh-immunisatie op te sporen in het algemeen, dus zich niet beperkte tot het uitvoeren ervan bij spoedtransfusies. WIENER zag in de methode een mogelijkheid om Rh-immunisatie in gevallen van verdenking van erythroblastosis foetalis aan te toonen, indien de in vitro tests geen aanwijzingen gaven, dat agglutinines aanwezig waren. Hij spoot een Rh—vrouw 50 cc. bloed van haar echtgenoot in en met het al of niet optreden van een reactie besloot hij tot de al of niet aanwezigheid van de Rh-immunisatie.

Terecht voerde LEVINE tegen deze methode aan, dat zij de immunisatie en in ieder geval de kans op het optreden ervan,

slechts vermeerderd en dus de kans, dat in een dergelijk gezin nog normale kinderen geboren worden, vermindert. Ook WIENER stelt thans voor, de biologische test alleen in gevallen van herhaalde bloedtransfusies, waar het Rh -onderzoek niet kan worden afgewacht, te gebruiken.

HOOFDSTUK VII

OVER HET VERBAND TUSSCHEN DE RH-FACTOR EN DE POLYLETALITEIT

Reeds vóór de ontdekking van de Rh-factor veronderstelde MACKLIN 98) (1937) dat dezelfde oorzaak, welke de erythroblastosis foetalis zou teweegbrengen, ook een rol zou spelen bij het optreden van abortus. Met name in families waar de hydrops foetalis voorkwam, eindigden zwangerschappen vaak in abortus, of partus immaturus door intrauterine dood van de vrucht.

Ook LEVINE 74) merkte in een zijner eerste studies op het gebied van de Rh-factor op, dat in de families, die hij onderzocht, een groot aantal gevallen van spontane abortus voorkwam. Hij veronderstelde dan ook, dat de immunisatie van de moeder door het Rh-antigeen van het foetus tevens de oorzaak kon zijn van de vroege dood van de vrucht met erop volgende abortus. Toen echter materiaal verzameld werd van families, waarin talrijke gevallen van abortus optraden, bleken de verhoudingen der Rh-bloedgroepen anders te zijn dan in de families met erythroblastosis foetalis.

SCHWARTZ en LEVINE 202) onderzochten 9 moeders, die twee of meermalen een zgn. vroege abortus (binnen drie maanden) hadden doorgemaakt. 8 van deze 9 moeders bleken Rh+, terwijl immers bij de erythroblastosis foetalis 90 % der moeders Rh— was. Zij concludeerden hieruit, dat de Rh-factor bij het ontstaan van de vroege abortus geen rol zou spelen, terwijl mogelijk de intrauterine dood na de eerste 3 maanden in families waar erythroblastosis foetalis voorkwam, wel door Rh-immunisatie van de moeder zou worden veroorzaakt.

POTTER, DAVIDSOHN en CRUNDEN 115) onderzochten 45 vrou-

wen, die een abortus hadden gehad. Hiervan waren 34 Rh+, 5 Rh— en 6 gaven agglutinaties met slechts één of twee van de drie gebruikte sera. Deze werden daarom niet tot één der twee groepen gerekend. Op 57 gevallen van erythroblastosis foetalis vonden dezelfde onderzoekers slechts drie moeders Rh+ en 54 Rh—.

Anti-Rh agglutinines werden bij geen der vrouwen, die een abortus hadden gehad, aangetoond. Ook deze onderzoekers ontkennen naar aanleiding van deze resultaten een verband tusschen de Rh-factor en het optreden van abortus.

CAPPELL onderzocht een nog grooter materiaal. Hij vond 70 gevallen van families, waar erythroblastosis foetalis voorkwam en de moeder meer dan 2 miskramen had doorgemaakt. Omgekeerd echter vond hij op 144 families, waar meer dan 2 miskramen waren opgetreden en *geen* aanknoopingspunten voor erythroblastosis foetalis aanwezig waren, slechts 33 moeders Rh— en 111 moeders Rh+. Zoowel POTTER (115) en medewerkers als CAPPELL (18) maken echter geen onderscheid tusschen de vroege abortus (binnen drie maanden) en de partus immaturus, een onderscheid dat LEVINE wel maakte.

Ondanks deze negatieve uitkomsten bleef LEVINE (204), zij het met voorzichtigheid, volhouden, dat een immunisatie van de moeder een rol zou kunnen spelen bij het optreden van de spontane abortus.

In een nieuw licht kwam dit probleem toen de aandacht gevestigd werd op de mogelijkheid van de immuniseerende werking der A en B antigenen in sommige gevallen van erythroblastosis foetalis.

LEVINE meent nu, dat het zeer wel mogelijk is, dat de vroege abortus het gevolg is van een antigeen-antilichaam-reactie tusschen de A en/of B antigenen van het foetus en de normaal voorkomende α en/of β agglutinines, welke gedurende, en korten tijd na de zwangerschap, in titer toenemen (JONSSON 1936). LEVINE (81) vermeldt, dat in gemiddeld 35 % van alle huwelijken de bloedgroep van den man onverenigbaar is met die van de vrouw. Onverenigbaar is het bloed van man en vrouw, wanneer de erythrocyten van den man een antigeen

bezit, dat de vrouw mist. Dit komt voor in de volgende gevallen:

		niet onvereinigbaar zijn:	
	MAN	VROUW	
Bloedgroep	A	O	O
	B	O	A
	A	B	B
	B	A	AB
	AB	O	AB
	AB	A	AB
	AB	B	AB

Het antigeen van den man, kan, indien dit op het foetus wordt overgedragen, en de foetale erythrocyten komen in de moederlijke circulatie, de vorming van het overeenkomstige agglutinine bevorderen.

In gezinnen, waar 2 of meer miskramen waren voorgekomen, waren bij 61 % dezer gezinnen de bloedgroepen van man en vrouw onvereinigbaar.

LEVINE 79) verwijst dan naar HIRSZFELD, die reeds in 1928 in een onderzoek over de bloedgroepen van den mensch had aangetoond, dat op een groot materiaal het aantal kinderen met bloedgroep A, waarvan de vader tot de bloedgroep A en de moeder tot de bloedgroep O behoorde, kleiner was dan het aantal kinderen met bloedgroep A, waarvan de vader tot de bloedgroep O en de moeder tot de bloedgroep A behoorde. In het eerste geval zijn de bloedgroepen der ouders onvereinigbaar, in het tweede geval niet, omdat het O antigeen te zwak is om de moeder te doen immuniseeren.

De eenige mogelijke verklaring voor deze waarneming was een verlies van A nakomelingen in het eerste geval door een grooter aantal miskramen en doodgeborenen, dan in het tweede geval.

Het is thans nog te vroeg om een definitief oordeel te vellen; slechts moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid, dat verschil in bloedgroepen van het ABO-systeem tusschen de ouders een oorzaak zou kunnen zijn van het optreden van abortus.

HOOFDSTUK VIII

OVER HET VERBAND TUSSCHEN DE RH-FACTOR EN EENIGE ANDERE ZIEKTEN

Naar aanleiding van de analogie van het voorkomen van lever- en miltvergroting bij erythroblastosis foetalis en bij sommige ziekten van oudere kinderen en volwassenen (levercirrhose bijv.) en gezien het feit, dat zich een enkele maal een levercirrhose kan ontwikkelen na afloop van een door-gemaakte icterus gravis neonatorum (DE LANGE), onderzochten DRUMMOND en WATKINS 38) in 3 families waar één of meer kinderen met een groote lever en milt voorkwamen, de Rh-bloedgroepverhoudingen.

In de eerste familie waren na 4 normale kinderen eenige kinderen geboren met icterus gedurende de eerste levensdagen, waarvan één zelfs na 3 dagen sterk icterisch was overleden. Het eerste en derde kind, dus beiden volkomen normaal geboren, vertoonden een groote lever en de diagnose werd op familiale levercirrhose gesteld. 10 jaar later was echter de vergroting van de lever bij beiden verdwenen. De moeder was Rh—, de vader en op één na alle kinderen Rh+. De in vitro tests met het moederlijke serum vielen alle negatief uit, maar de biologische test van WIENER bleek positief.

Het tweede geval betrof een kind van 6 jaar met een groote lever en milt, het 3de uit een gezin van 6 kinderen, waar de eerste 3 normaal geboren waren en daarna 3 kinderen doodgeboren waren. Ook hier was de biologische test positief en ook was de indirecte Coombs test met het serum van de moeder positief.

In het derde geval vielen alle proeven negatief uit.

Het is ons inziens niet gerechtvaardigd uit deze kleine

reeks van waarnemingen, die bovendien geen eensluidende resultaten gaven, de conclusie te trekken, dat het voorkomen van levercirrhose op jeugdige leeftijd zou berusten op Rh-immunisatie.

GLANZMANN heeft naar het verband tusschen de Rh-immunisatie en een geheel ander ziektebeeld gezocht, n.l. de cysteuze pancreas-fibrose, door hem genoemd dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris.

GLANZMANN vermeldt een geval, waar in een gezin, waarin de pancreas-fibrose voorkwam, een kind lijdend aan erythroblastosis foetalis werd geboren. Hij onderzocht nu drie families, waarin de pancreas-fibrose voorkwam, op de Rh-bloedgroepen. In twee gevallen was de moeder Rh negatief, in het derde geval zou de moeder zwak Rh+ zijn geweest. Dit „zwak Rh+” wordt niet verder omschreven en nadere gegevens over de subgroep of het genotype van deze moeder ontbreken. In geen der drie gevallen konden agglutinines worden aangetoond en het lijkt dus wel praematuur om een Rh-immunisatie ook voor de pancreas-fibrose aan te nemen.

YANNET en LIEBERMAN (207) verrichtten een onderzoek naar het voorkomen der Rh-bloedgroep-verhoudingen bij geestelijk achterlijke kinderen en bij hun moeders. Zij verdeelden deze kinderen (277 in totaal) in 2 groepen. In de eerste groep, 158 kinderen omvattend, plaatsten zij alle kinderen, bij wie een bepaalde aandoening de oorzaak van de geestelijke stoornis was: mongolisme, diplegia spastica infantilis, traumata, tubereuze sclerose, lipoidosen.

In de tweede groep, 119 kinderen omvattend, werden de kinderen ondergebracht, bij wie dergelijke oorzaken niet konden worden aangetoond. De schrijvers zelf merkten reeds op, dat niet alle oorzaken (traumata, cerebrale infecties) in deze groep met zekerheid konden worden uitgesloten.

Zij vonden in de eerste groep, de zgn. contrôle groep, waarin dus geen bijzonderheden omtrent de Rh verhoudingen verwacht konden worden, op de 158 gevallen 12 maal de moeder Rh— en het kind Rh+. In de tweede groep echter vonden zij op 119 gevallen 19 maal de moeder Rh— en het kind Rh+, terwijl, indien dezelfde verhoudingen aanwezig waren geweest

als in de eerste groep, slechts $9 \times$ een Rh— moeder met een Rh+ kind kon worden verwacht.

In deze 19 gevallen konden $2 \times$ anti-Rh agglutinines bij de moeder worden aangetoond, terwijl in één geval de moeder was overleden na een transfusie met Rh+ bloed.

In nog 3 gevallen kon aangetoond worden, dat het kind een erythroblastosis foetalis had doorgemaakt.

In de overige 13 gevallen kon de diagnose erythroblastosis foetalis niet met zekerheid worden vastgesteld, hetgeen mede veroorzaakt werd door de leeftijd dezer „kinderen”, die gemiddeld 24 jaar was, zoodat ook niet waarschijnlijk was, dat nog anti-Rh agglutinines bij de moeders konden worden gevonden.

Ook de geschiedenissen van de neonatale periode waren in deze gevallen niet karakteristiek; 5 van de kinderen waren eerst-geborenen, 4 kinderen werden praematuur geboren (dus met verhoogde kans op hersenbloedingen). Bovendien waren behalve de geestelijke achterlijkheid geen neurologische stoornissen aanwezig. Schrijvers komen dan ook tot de conclusie, dat alleen de gevonden statistische waarnemingen erop wijzen, dat wellicht eenige van deze gevallen toch veroorzaakt zouden zijn door Rh-immunisatie van de moeder. Zij citeeren in dit verband nog een onderzoek door SNIJDER, SCHONFELD en OFFERMAN verricht; deze schrijvers vonden een $2 \times$ zoo groot aantal Rh+ kinderen met Rh— moeders onder de ongedifferentieerde geestelijk defecten dan gemiddeld kon worden verwacht.

WIENER en BRODY 179) vonden in 3 gevallen van de ziekte van WILSON geen aanknoopingspunten voor Rh-immunisatie.

HOOFDSTUK IX

METHODIEK VAN HET RHESUS-ONDERZOEK

1 - Bepaling van de Rh-factor van onbekende erythrocyten met behulp van bekende anti-Rh sera.

De proeven worden bij voorkeur uitgevoerd in test-buisjes van 5—8 cm. lengte en 5—8 mm. middellijn. Deze buisjes worden geplaatst in daartoe geschikte rekjes of blokken.

Voor het brengen van erythrocyten-suspensies en sera in de buisjes wordt gebruik gemaakt van Pasteursche pipetten, welke lang en dun uitgetrokken zijn, zoodat men met kleine druppels (ongev. 0,02 cc. eventueel zelfs ongev. 0,01 cc.) kan werken. Daar voor de kwalitatieve proef geen groote nauwkeurigheid der gebruikte hoeveelheden wordt vereischt, kan ook op de pipet met een inktstreepje worden aangegeven, welke hoeveelheid men van het serum en van de erythrocyten-suspensie wenscht te gebruiken.

De erythrocyten-suspensie wordt verkregen door eenige druppels bloed uit vingertop of oor op te vangen, bijv. in een centrifugebuisje, waarin zich eenige cc. van een versche physiologische zoutoplossing bevinden. De ontstane suspensie wordt eenmaal uitgewasschen, door haar gedurende 1 minuut met matige snelheid te centrifugeeren, de bovenstaande vloeistof af te gieten en de gesedimenteerde erythrocyten in een nieuwe hoeveelheid physiologische zoutoplossing te resuspendeeren. De hoeveelheid van deze physiologische zoutoplossing wordt zoodanig gekozen, dat een suspensie der erythrocyten van ongev. 2 % ontstaat (deze komt ongeveer overeen met 2 druppels bloed in 2 cc. physiologische zoutoplossing).

Bloed, dat van buiten de kliniek of het laboratorium ter onderzoek wordt gezonden en/of dat niet direct kan worden

onderzocht, kan beter per venepunctie worden afgenomen, teneinde een grootere hoeveelheid bloed te verkrijgen. Dit bloed kan dan spontaan stollen en naar het laboratorium worden verzonden. De erythrocyten blijven in het stolsel beter bewaard dan in oxalaat- of citraatbloed of in een suspensie van physiologische zoutoplossing. Bij aankomst in het laboratorium wordt het stolsel of een gedeelte hiervan in physiologische zoutoplossing uitgeschud, zoodat een suspensie van erythrocyten in deze vloeistof ontstaat. Deze wordt op de boven beschreven wijze uitgewassen. In het algemeen worden het gestolde bloed en de erythrocytensuspensies niet langer dan 48 uur bewaard.

De voor het Rhesus-onderzoek benodigde sera worden eveneens bereid uit door venepunctie verkregen spontaan gestold bloed. Na ingetreden stolling en uitpersing van serum wordt dit laatste door centrifugeeren van het stolsel gescheiden. Het bovenstaande serum wordt afgepipetteerd en in kleine hoeveelheden over een aantal fleschjes of buisjes verdeeld, waarin het zal worden bewaard. Deze worden daarna goed afgesloten en in de ijskast geplaatst, waarin het serum in bevroren toestand (bij een temperatuur van -12° C tot -20° C) wordt bewaard. Conserveeren met behulp van merthiolaat vernietigt meestal de Rh-agglutinines. Wel blijven de Rh-agglutinines werkzaam, indien de sera in gedroogden toestand bewaard worden.

Voordat men het onderzoek begint, wordt het serum op kamertemperatuur gebracht om het te laten ontdooien en vervolgens wordt het goed gemengd, daar anders op de bodem van het fleschje een, wat de agglutinines betreft, sterker geconcentreerd serum aanwezig kan zijn dan in de oppervlakkige laag van de vloeistof.

Van het serum wordt thans een kleine hoeveelheid ($\pm 0,02$ cc.) op den bodem van een testbuisje gebracht. Een gelijke hoeveelheid van de erythrocyten-suspensie wordt toegevoegd en daarna worden serum en erythrocyten-suspensie voorzichtig, doch goed gemengd. De buisjes komen nu 1—1½ uur in een broedstoof van 37° C. of in een waterbad van dezelfde temperatuur.

Over de buisjes heen worden bij voorkeur kleine glazen

kapjes geplaatst om uitdroging tegen te gaan. Deze uitdroging is, gezien de kleine hoeveelheden, die worden gebruikt, niet denkbeeldig. Na afloop van deze periode wordt nagegaan, of er agglutinatie van erythrocyten in de buisjes is opgetreden. Bij sterke agglutinatie is deze reeds met het bloote oog duidelijk zichtbaar. De erythrocyten, welke gedurende het verblijf in de broedstoom zijn gesedimenteerd, vertoonen n.l. bij een sterk positieve agglutinatie een met het bloote oog zichtbare onregelmatige rand, terwijl indien agglutinatie is uitgebleven, een volkomen rond erythrocyten-sediment zichtbaar is.

Met behulp van een fijn uitgetrokken Pasteursche pipet wordt thans voorzichtig een deel van het sediment op een voorwerpglas gebracht en bekeken. Een sterke agglutinatie is ook nu met het bloote oog duidelijk zichtbaar. Indien de uitslag niet volkomen overtuigend is, wordt de op het voorwerpglas gebrachte druppel van het sediment met de zwakke vergrooing van het microscoop bekeken. Indien de massa erythrocyten te groot is, zoodat beoordeeling te moeilijk is, wordt met behulp van de lang uitgetrokken pipet of met behulp van een dun roerstaafje een uitstrijk over het voorwerpglas gemaakt en deze microscopisch onderzocht.

Niet elke onderzoeker beoordeelt de sterkte van de agglutinatie op dezelfde wijze. Het is dus gewenscht, dat men bij de vermelding van zijn uitkomsten ook mededeelt, wat men met sterke en zwakke agglutinatie bedoelt.

Wij namen bij de beoordeeling van de sterkte der agglutinatie in hoofdzaak de wijze van uitdrukken over van RACE en zijn medewerkers:

- +++ (= ++ visible van RACE) = duidelijk zichtbare agglutinatie zonder gebruikmaking van het microscoop.
- ++ Ook hierbij is de agglutinatie meestal met het bloote oog wel zichtbaar. Onder het microscoop is een grove samenklontering aanwezig.
- + Hier bestaan celklompen van 8—30 cellen.
- zwak + celklompjes van 3—8 cellen.
- geen agglutinatie.

De beoordeeling van de zwakkere vormen van agglutinatie kan soms moeilijk zijn door het optreden van geldrollenvor-

ming der erythrocyten (rouleaux-formatie). Deze treedt nogal eens op indien onverdunde sera worden gebruikt. Men kan dus trachten haar te vermijden door de test-sera te verdunnen met physiol. zoutopl. tot 1 : 4 of nog hoger, indien de sterkte van het serum dit toelaat. Een mogelijkheid om deze pseudo-agglutinaties te herkennen is verder het toevoegen van een druppel physiologische zoutoplossing om daarna het voorwerpglas voorzichtig heen en weer te bewegen. De erythrocyten zijn bij de pseudo-agglutinatie losser aan elkaar verbonden dan bij de echte agglutinatie en hebben neiging om na deze manipulaties sneller uiteen te vallen dan wanneer echte agglutinatie aanwezig is.

Met de α en β agglutinines uit de test-sera of de te onderzoeken sera heeft men natuurlijk rekening te houden, opdat geen agglutinatie volgens het ABO-systeem optreedt. Men gebruikt dus steeds sera, welke afkomstig zijn van personen, die tot dezelfde bloedgroep behoren als de erythrocyten, of sera, waaruit de α en/of β agglutinines zijn geabsorbeerd.

Het is gebruikelijk, alle te onderzoeken erythrocyten in te zetten met drie verschillende sera, daar niet alle sera identieke reacties vertoonen. Deze gewoonte dateert eigenlijk uit de beginperiode van het Rh-onderzoek, toen men sera met verschillende eigenschappen waarnam zonder deze te kunnen duiden. Toch is het goed, ook nu nog meer dan één serum te gebruiken voor het onderzoek van onbekende erythrocyten, teneinde vergissingen, bijv. door het zwakker worden van de agglutinatietiter van een bepaald serum, te voorkomen.

De bepaling van het enkelvoudige kenmerk Rh+ of Rh— is nog steeds het belangrijkste, daar in ongeveer 90 % van alle gevallen van erythroblastosis foetalis de immunisatie van de moeder door een der Rh+ subgroepen (Rh₁, Rh₂ of eventueel ook Rh₀) plaats vindt. Deze bepaling kan worden verricht met „standard” anti-Rh sera (anti-D), welke met al deze meest voorkomende subgroepen agglutinatie geven, terwijl met de Rh negatieve erythrocyten geen agglutinatie optreedt.

Wordt echter het genotype gevraagd, hetgeen bijv. van belang is om te kunnen uitmaken, of de vader van een kind met erythroblastosis foetalis homo- of heterozygoot is, of bijv.

indien ook de moeder Rh positief is, dan moeten de erythrocyten worden ingezet met alle verschillende variëteiten der antisera, warover de onderzoeker beschikt, n.l. anti-C, anti-D, anti-E, anti-c en anti-e, terwijl het anti-d serum nog moet ontbreken, daar het, zooals wij zagen, wel voorspeld, doch niet gevonden is.

2 - Onderzoek van ontbrekende sera.

De methodiek van het onderzoek van een onbekend serum is in principe dezelfde als die, welke gevolgd wordt bij het onderzoek van onbekende erythrocyten. Ook hier wordt eerst een druppel van het serum in het testbuisje gebracht, vervolgens een gelijke hoeveelheid van een 2 % erythrocyten-suspensie toegevoegd en deze beide, na gemengd te zijn, gedurende een uur in de broedstoof bij 37° C. geplaatst. Om de agglutineerende eigenschappen van een serum na te gaan, heeft men verschillende soorten erythrocyten noodig. Bij voorkeur zal men erythrocyten uitzoeken, welke behooren tot de subgroepen Rh₁ (CDe), Rh₂ (cDE) en rh (cde). Deze komen het meest frequent voor en bovendien komen alle zes elementaire genen C, D, E, c, d en e in minstens één dezer subgroepen voor, zoodat indien in het serum een agglutinine aanwezig is, hetzij anti-C, anti-D of een der andere agglutinines, met één of meer dezer subgroepen agglutinatie kan optreden.

Uit de agglutinatie welke het serum geeft zijn dan de eigenschappen van het serum af te leiden. Indien bijv. een serum ingezet wordt met erythrocyten, behoorende tot het genotype Rh₁Rh₁ (CDe/CDe), Rh₂Rh₂ (cDE/cDE) en rhrh (cde/cde), dan kunnen zich de volgende mogelijkheden voordoen:

	Mogelijkheden							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Rh ₁ Rh ₁ , CDe/CDe	+	+	+	—	+	—	—	—
Rh ₂ Rh ₂ , cDE/cDE	+	+	—	+	—	+	—	—
rh rh , cde/cde	+	—	+	+	—	—	+	—

Mogelijkheid I: Het serum agglutineert zoowel met de Rh₁Rh₁ als met de Rh₂Rh₂ en de rhrh erythrocyten. Daar geen

der subgroep-componenten in alle drie subgroepen voorkomt, zou deze situatie zich alleen kunnen voordoen, indien het serum meer dan één agglutinine zou bevatten. Uitgebreider onderzoek met behulp van heterozygoten Rh_1rh , Rh_2rh en der zeldzame subgroepen Rh_0 , Rh' en Rh'' zou noodig zijn, om met behulp van de reacties hiermede verkregen, de aard der agglutinines te kunnen beoordeelen. (Deze mogelijkheid is zeer theoretisch en zal zich in de practijk niet gauw voordoen).

Mogelijkheid II: De subgroepen Rh_1 en Rh_2 , waarmede agglutinatie optreedt, bevatten beiden de component D; het serum zal dus een anti-D serum zijn. De mogelijkheid, dat tevens een anti-C agglutinine aanwezig is, kan niet worden uitgesloten, tenzij men het serum inzet met de erythrocyten Rh' (Cde) en Rh'' (cdE), waarvan dan de eerste wel, de laatste niet worden geagglutineerd, terwijl bij mede-aanwezigheid van een anti-E agglutinine juist omgekeerd de eerste niet en de laatste wel worden geagglutineerd.

Mogelijkheid III: De subgroepen Rh_1 en rh hebben alleen de factor e gemeen, welke bij de Rh_2 subgroep ontbreekt. Het serum zal dus een anti-e agglutinine bevatten.

Mogelijkheid IV: De subgroepen Rh_2 en rh hebben den factor c gemeenschappelijk, terwijl deze in de Rh_1 subgroep ontbreekt. Het serum zal dus een anti-c agglutinine bevatten.

Mogelijkheid V: De agglutinatie treedt thans alleen op met de Rh_1 subgroep. Deze bevat den component C, welke bij de beide andere subgroepen ontbreekt. Het serum zal dus een anti-C agglutinine bevatten.

Mogelijkheid VI: De agglutinatie geschiedt alleen met de subgroep Rh_2 , de drager van den component E, welke bij de Rh_1 en rh groepen ontbreekt: het serum bevat anti-E.

Mogelijkheid VII: Indien agglutinatie met de Rh negatieve erythrocyten optreedt, zonder dat of Rh_1 of Rh_2 erythrocyten worden geagglutineerd, moet een anti-d agglutinine aanwezig zijn, dat bij deze subgroepen ontbreekt. Wij zagen reeds, dat dit agglutinine nog niet is waargenomen; dus deze theoretische mogelijkheid heeft zich nog niet in de practijk voorgedaan.

Mogelijkheid VIII: Geen agglutinines zijn aanwezig.

In het algemeen kan dus met behulp der drie belangrijkste Rh subgroepen reeds een goeden indruk worden verkregen omtrent den aard van het agglutinine. Voor verdere differentiatie en voornamelijk om na te gaan, of één of meerdere agglutinines aanwezig zijn, heeft men de hulp nodig van de minder frequent voorkomende Rh subgroepen.

I - Bepaling van de titersterkte van het agglutinine.

Hiertoe worden van het te onderzoeken serum in een meetkundige reeks verdunningen gemaakt. In een reeks van 12 buisjes wordt in het eerste buisje een bepaald volume serum gebracht bijv. 0,1 cc. In het tweede buisje wordt eveneens dit volume gebracht, doch in dit tweede buisje en in alle volgende wordt tevens een gelijk volume physiologische zoutoplossing toegevoegd. Na menging van serum en physiol. zoutopl. wordt telkens het oorspronkelijke volume in het volgende buisje overgepipetteerd en hierdoor ontstaan de verdunningen:

1/1 1/2 1/4 1/8 1/16 1/32 1/64 1/128 1/256 1/512
1/1024 en 1/2048.

Daarna wordt een gelijk volume van de 2 % suspensie der erythrocyten in physiol. zoutopl. toegevoegd en het geheel gedurende 1 uur in de broedstoof bij 37° C. geplaatst. Na afloop van deze periode worden de resultaten op de hierboven beschreven wijze beoordeeld. Indien men andere verhoudingen neemt tusschen de hoeveelheden antiserum en erythrocyten, zullen andere waarden voor de titersterkte worden verkregen (WIENER 169). Het is dus steeds gewenscht, de gebruikte methodiek te vermelden.

II - Onderzoek naar incomplete antilichamen.

De „RACE-WIENER-test” wordt als volgt uitgevoerd:

Op de normale wijze worden het te onderzoeken serum en de erythrocyten-suspensie in het testbuisje samengebracht, thans in duplo. Een controleproef wordt ingezet met physiol. zoutopl. in plaats van met serum, tezamen met de gebruikte erythrocyten.

Het geheel wordt gedurende een uur bij 37° C. verwarmd en één reeks van de in duplo ingezette buisjes afgelezen. Indien sterke agglutinatie is opgetreden, is een agglutinine aanwezig en geen of in ieder geval slechts een zwak incompleet antilichaam; dan wordt de proef niet verder voortgezet.

Is echter geen of slechts zwakke tot matige agglutinatie waarneembaar, dan wordt met de tweede reeks buisjes de proef vervolgd. Het serum hiervan wordt met een pipet weggezogen en de overblijvende erythrocyten worden driemaal met physiol. zoutopl. gewasschen en daarna gecentrifugeerd. De physiol. zoutopl. wordt dan eveneens verwijderd, zoodat de erythrocyten, die het incomplete antilichaam hebben gebonden, indien dit aanwezig is, overblijven.

Thans wordt in deze buisjes, benevens in de contrôle-buisjes, een druppel van een anti-Rh₀ serum (Anti-D) toegevoegd, dat in ieder geval in de contrôle-buisjes agglutinatie teweeg brengt. Bij sterke anti-Rh₀ sera is het gewenscht, deze in verdunning te gebruiken, daar anders het eventueel aanwezige incomplete antilichaam, indien dit slechts zwak is, niet in staat is de agglutinatie der erythrocyten te remmen. De buisjes worden nogmaals gedurende een uur in de broedstoof geplaatst en daarna afgelezen. Is in de buisjes met het te onderzoeken serum de agglutinatie niet opgetreden of duidelijk zwakker dan in de contrôle-buisjes, dan was in het te onderzoeken serum een incompleet antilichaam aanwezig.

Wij zagen reeds in hoofdstuk III, dat tot nog toe vrijwel steeds een incompleet antilichaam gevonden was van het type anti-D.

Als erythrocyten-suspensies heeft men dus te gebruiken erythrocyten, welke den factor D bevatten. Rh₁ (CDe) en Rh₂ (cDE) liggen dus ook hier weer het meest voor de hand en daar één factor D zich gemakkelijker laat blokkeeren dan twee, kan het beste gebruik worden gemaakt van de genotypes Rh₁rh en Rh₂rh, terwijl Rh negatieve erythrocyten, dus met het genotype rhrh, als contrôle kunnen worden gebruikt.

BAAR 6) gebruikte steeds 10 verschillende erythrocyten-suspensies om een zoo groot mogelijk aantal met elkaar vergelijkbare resultaten te verkrijgen.

III - *Indirecte COOMBS-test.*

Bij deze proef wordt, evenals bij de RACE-WIENER test, van het te onderzoeken serum en van de bekende Rh+ erythrocyten elk een druppel in een testbuisje gebracht en deze tezamen een uur bij 37° C. verwarmd. Indien het serum een incompleet antilichaam bevat, werkt dit gedurende deze tijd in op de erythrocyten, die wel „gesensibiliseerd”, doch niet geagglutineerd worden. Na afloop van deze periode wordt het serum afgepipetteerd, de erythrocyten minstens 3× gewassen met physiol. zoutopl. en gecentrifugeerd, zodat elk spoor van het oorspronkelijke serum is verwijderd.

Het sediment wordt nu op een voorwerpglas samengebracht met anti-human-globulin serum. Indien de erythrocyten inderdaad zijn gesensibiliseerd door het incomplete antilichaam, treedt op het voorwerpglas binnen eenige minuten een duidelijke agglutinatatie op.

IV - *Directe COOMBS-test.*

Een logisch vervolg van de vorige proef is het direct op een voorwerpglas samenbrengen van erythrocyten van kinderen lijdende aan morbus haemolyticus neonatorum met het anti-human-globulin serum. Immers deze zijn reeds in vivo gesensibiliseerd, zoo ze niet geagglutineerd werden door de moederlijke agglutinines.

Men kan dus reeds vlak na de geboorte en in zeer korten tijd nagaan, of er van immunisatie van de moeder sprake is door de eveneens minstens 3× gewassen kinderlijke erythrocyten met het anti-human-globulin serum samen te brengen; agglutinatatie wijst op het vóórkomen van een incompleet antilichaam in het bloedserum van het kind, dat via de placenta vanuit het moederlijke bloed in de kinderlijke circulatie is gekomen.

V - DIAMOND's „*Slide-test*”.

Deze wordt uitgevoerd door op een voorwerpglas te brengen 1 druppel van het te onderzoeken serum en 1 druppel versch oxalaat- of citraatbloed. Na menging wordt het voorwerpglas

voorzichtig heen en weer bewogen en zoo mogelijk wordt het objectglas tot 37° C. verwarmd. Ook hier worden verschillende Rh groepen gebruikt, n.l. de Rh₁, Rh₂ en als contrôle Rh— erythrocyten. Zichtbare agglutinatie treedt op binnen eenige minuten.

Dierlijke antisera worden voor de onderzoeken vrijwel niet meer gebruikt. Ze hebben het nadeel, dat ze slechts in kleine hoeveelheden uit konijnen en caviae kunnen worden gewonnen, terwijl bovendien lang niet alle dieren op de inspuiting van Rh+ bloed met vorming van antilichamen reageeren. De verkregen dierlijke sera bleken overigens steeds van het 85 % type, het serum, dat bij den mensch het meest frequent voorkomt, terwijl de meer zeldzame antisera, die men thans bij het onderzoek bij den mensch niet kan missen, bij de proefdieren niet kunnen worden opgewekt.

Om de moeilijkheden op te lossen, die nog altijd aanwezig zijn door het gebrek aan een voldoende hoeveelheid krachtige antisera, spoten HILL, HABERMAN en OROZCO 53) bij een tweetal Rh negatieve jonge moeders van kinderen, die aan erythroblastosis foetalis hadden geleden en in wier serum het anti-Rh agglutinine een geringe titersterkte had, Rh+ bloed in om de titer van het anti-Rh agglutinine op te voeren. Deze vrouwen stelden zich na overleg daartoe beschikbaar. De eerste was pas 22 jaar en had één normaal kind, terwijl het 2de kind aan erythroblastosis foetalis leed, doch genas.

In de veronderstelling, dat deze vrouw toch geen gezonde kinderen meer ter wereld zou kunnen brengen, vonden deze onderzoekers het gerechtvaardigd te trachten de titer van het agglutinine met behulp van injecties met Rh+ bloed op te voeren. Zij slaagden hierin en verkregen een titer van 1 : 2048, waarna zij ½ l. bloed afnamen en deze hoeveelheid door middel van een bloedtransfusie van dezelfde hoeveelheid vervingen. Op overeenkomstige wijze werd ook bij de tweede vrouw een serum met een hoge agglutinatietiter verkregen. Misschien zijn er inderdaad wel gevallen, waar het gerecht-

vaardigd is om de agglutinine-titer op te voeren, of bij mannen-vrijwilligers te trachten anti-Rh agglutinines op te wekken. Het spreekt echter haast vanzelf, dat men in het geval van deze jonge vrouwen zeker niet gerechtigd was de kans op overleven der eventueel volgende kinderen te verminderen door de Rh-immunisatie van de moeder kunstmatig te stimuleeren.

HOOFDSTUK X

EIGEN ONDERZOEK

De onderzochte gevallen betreffen gedeeltelijk patiëntjes, in de Kinderkliniek van het Binnen-Gasthuis te Amsterdam verpleegd, gedeeltelijk patiëntjes, die naar ons werden verwezen door PROF. VAN BOUWDIJK BASTIAANSE en de doctoren HEYBROEK, FEHMERS, ELISE SANDERS, SCHUTTE, DRIESSEN, allen te Amsterdam, LINDEBOOM en NAESSENS te Haarlem, PIK GING Hoo te Dordecht, KROL te Amstelveen en MEUWISSEN te Schinveld.

GROEP I: *)

Gevalen, waarbij de klinische diagnose kon worden gesteld op morbus haemolyticus neonatorum.

Geval 1. Kr.

Vader en moeder gezond.

1ste kind geb. 1931 gezond.

2de kind geb. 1932 icterus binnen 24 uur. Werd de volgende dagen bleek, de 10de dag zelfs Hb. 20 %. Na één bloedtransfusie, met bloed van de vader, opgeknapt.

3de kind geb. 1934 licht oedemateus, overleed 10 minuten na de geboorte.

4de kind geb. 1937 doodgeboren, oedemateus.

*) In een deel der gevallen kon het serologische onderzoek niet zoo uitvoerig worden verricht, omdat nog niet de beschikking verkregen was over die erythrocyten, behoorend tot de genotypes, voor het onderzoek noodzakelijk.

- 5de kind geb. 1939 licht oedemateus, leefde slechts enkele oogenblikken.
- 6de kind geb. 1941 Na 1 à 2 uur icterisch geworden, geen anaemie. Pat. is beter geworden.
- 7de kind geb. 1945 Werde direct na de geboorte icterisch, echter niet zeer intensief. Hb. gehalte daalde ondanks intramusculaire bloed-injecties en was na 14 dagen 40 %. Toen kreeg het een bloedtransfusie met O Rh+ bloed. Het kind is daarna geleidelijk opgeknapt.

Bloedonderzoek:

Moeder A Rh—

7de kind A Rh+

Het serum van de moeder 3 maanden post partum bevat agglutinines tegen de erythrocyten A Rh₁Rh₁ en O Rh₂Rh₂, terwijl O rhrh erythrocyten niet werden geagglutineerd. Het bevat dus waarschijnlijk het agglutinine anti-D.

Titerbepaling: Reeds de verdunning 1 : 2 was negatief.

Toelichting:

In deze familie waar eenige kinderen met een icterus gravis of een hydrops foetalis ter wereld waren gekomen, werd nu een kind geboren, dat alleen verschijnselen van anaemie vertoonde. Hoewel de ziekte in het algemeen de neiging vertoont, met het toenemend aantal zwangerschappen ernstiger te verlopen, is dit hier niet het geval geweest, evenmin als in het geval 21.

Geval 2. M.

Vader en moeder gezond.

1ste kind gezond.

2de kind gezond.

3de kind aan icterus gravis neonatorum overleden.

Nov. '45 moeder weer 5 maanden grvida.

Vader O Rh+

Moeder O Rh—

1ste kind O Rh—

2de kind O Rh+

Het serum van de moeder bevatte geen agglutinines. RACE-WIENER-test voor incomplete antilichamen ook negatief.

Dec. '45: serum van de moeder bevat thans anti-Rh agglutinines met lage titer:

verdunning 1 : 2	+
„ 1 : 4	zwak +
„ 1 : 8	— (t.o.v. O Rh ₂ Rh ₂ erythroc.).

Febr. '46. Partus arte praematurus in 8ste maand. Het kind schreeuwde niet direct; de navelstreng was oedemateus; het kind had intensief geel gekleurd bloedserum. Ondanks een bloedtransfusie met Rh— bloed, succombeerde het na 6 uur.

Het bloedserum van de moeder kon helaas niet kort na de geboorte van het kind worden onderzocht.

6 weken na de partus echter konden geen anti-Rh agglutinines meer worden aangetoond en ook de RACE-WIENER-test was negatief.

Toelichting:

Ondanks het feit, dat partus arte praematurus werd opgewekt, vertoonde het kind na de geboorte verschijnselen van morbus haemolyticus neonatorum en ondanks een direct toegepaste transfusie met Rh— bloed overleed het kind reeds na 6 uur.

Geval 3. Schm.

Vader 31 j. gezond moeder 24 j. gezond.

1ste kind 1938, gezond, na de geboorte niet geel geweest.

2de kind 1940, patiëntje.

Partus spontaan à terme. Kind schreeuwde direct. Geb.gewicht 3140 gram. Binnen 24 uur geel. Dronk de volgende dagen goed, was niet suf. 5de à 6de dag minder geel, werd echter bleek.

9de dag opname in de kliniek wegens toenemende bleekheid. Icterus was nog wel aanwezig, niet intensief meer.

Lever 2½ cm onder ribbenboog.

Milt 2 cm „ „ „

Geen neurologische verschijnselen. Lues-reacties vader, moeder en kind negatief.

Bloedonderzoek:

Hb	: 45 %	} kleurindex 1.25
Erythrocyten:	1.830.000/mm ³	
Leucocyten :	30.600/mm ³	

Eosinophielen 1 %, basophielen 1 %, myeloblasten 1/2 %, Myelocyten —, staafk. 1 1/2 %, segmentk. 29 %, lymphocyten 66 1/2 %, monocyten —, plasmacellen 1/2 %.

Normoblasten 5100/mm³.

Anisocytose +, poikilocytose +, polychromasie +.

Icterische index tusschen 50 en 75.

Na binnenkomst

(9e dag) 40 cc. bloed van den vader intraveneus.

10e dag Hb: 50 % Erythrocyten 2.050.000/mm³

Leuc. 17.700 Kernhoudende erythr. 2700/mm³.

Reticulocyten 350 ‰. In verband hiermede werd onder contrôle van het bloedbeeld afgewacht.

11e dag Hb: 50 % Erythr. 1.990.000

13e dag Hb: 50 % „ 1.900.000

(kernhoudende erythroc. 390/mm³)

icterische index 8

Ongeveer constant tot 45ste dag.

Daarna stijging tot Hb 72 %. Erythroc. 4.100.000/mm³.

Kind is thans 5 jaar en geheel gezond.

Bloedonderzoek:

Vader O Rh +

Moeder O Rh —

1ste kind O Rh +

2de kind (patiëntje) O Rh +

Geen agglutinines, geen incomplete antilichamen in het bloed van de moeder.

De moeder heeft 3 j. geleden een abortus gehad van 2 1/2 maand, is daarna niet meer zwanger geweest.

Toelichting:

Geval van een matig ernstige vorm van icterus gravis neona-

torum (met opvallend langdurige erythroblastaemie) dat, behandeld met Rh+ bloed, afkomstig van den vader, genezen is.

Geval 4. Bl.

Vader gezond, moeder gezond.

1ste kind 1935 gezond. Na de geboorte eenige dagen licht geel geweest.

2de kind 1937 gezond.

3de kind 1940 (patiëntje).

Geen miskramen of doodgeborenen.

Zwangerschap en partus geen bijzonderheden.

Kind woog 3750 gr., werd de 2de dag geel. Icterus nam toe tot 5de dag. Daarna werd het kind suffer en wilde niet goed meer drinken.

Geen bijzondere neurologische verschijnselen waargenomen.

Opname 6de levensdag. Intensief geel, echter geen erg zieke indruk makend.

Lever 4 cm. onder ribbenboog. Milt 2 cm. onder ribbenboog uitkomend.

Erythrocyt. 2.500.000	} kleurindex 1,3
Hb: 65 %	

Leucocyten 16000.

Eos. 5 %, bas. 1 %, staafk. 6 %, segmentk. 30 %, lymphoc. 42 %, monoc. 16 %; tox. korreling zwak +, anisocytose, poikilocytose, polychromasie.

Geen erythroblasten. Ict. index > 100.

H. v. D. BERGH in bloedserum: direct en indirect +.

Resistentie der erythrocyten 0,44—0,36.

Reticulocyten 22 %. Prothrombine-tijd 57 sec. (contrôle 35 sec.) (methode KATO en PONCHER).

7de dag Hb: 50 % Transfusie met 60 cc. bloed van den vader.

8ste dag Hb: 65 %

9de dag Hb: 55 %

10de dag Hb: 44 %
 11de dag Hb: 23 %! Nogmaals transfusie 55 cc. (donor
 thans niet meer bekend).
 12de dag Hb: 58 %.

Hierna Hb. ongeveer constant gebleven, en na 2½ week gaan
 stijgen. Na 2 maanden Hb: 80 % Erythrocyten 3.280.000.

Patiëntje kreeg steeds moedermelk van de eigen moeder.

Op leeftijd van 8 weken ontslagen zonder neurologische
 verschijnselen. Het blijkt echter thans, na 5 jaar, dat het kind
 geestelijk is achter gebleven: het praat nog niet goed, loopt
 onzeker, kan moeilijk iets vasthouden en vertoont choreatisch-
 athetotische bewegingen.

Bloedonderzoek:

Vader O Rh+

Moeder O Rh—

1ste kind O Rh+

2de kind O Rh+

3de kind O Rh+.

In het bloedserum van de moeder, 5 jaar na de geboorte van
 het kind, geen agglutinines en geen incomplete antilichamen.
 De moeder was na 1940 niet meer zwanger geweest.

Toelichting:

Geval van icterus gravis neonatorum, waarbij op de 7de dag
 een bloedtransfusie met Rh+ bloed was toegepast, doch dat nog
 op de 11de dag een zeer sterke daling van het Hb. gehalte
 vertoonde (eventueel invloed v. moedermelk?). Na een tweede
 transfusie is het kind goed opgeknapt. Het vertoonde tijdens
 de ziekte geen verschijnselen van kernicterus. Verschijnselen,
 die hierop wezen, openbaarden zich pas aan het eind van het
 eerste levensjaar, toen het kind zich niet op de normale wijze
 ontwikkelde.

Geval 5. K.

Vader en moeder gezond.

1ste kind geb. 1936 normaal

2de kind „ 1937 à terme doodgeboren, 3000 gram.
 Zag er normaal uit.

3de	zwangerschap	1939	Na 7 maanden dood kind, geen afwijkingen waarneembaar.
4de	„	1941	Na 6 à 7 maanden dood kind, met oedemen aan het hoofd, zeer groote placenta.
5de	„	1942	Na 4 à 5 maanden doode vrucht. Geen oedemen.
6de	„	1943	Na 7 maanden licht oedemateus kind dat na eenige minuten overleed. Placenta woog 1500 gram.
7de	„	1944	Na 5 à 6 maanden doode vrucht. Geen oedemen.
8ste	„	Oct. 1945	Na 6½ maand kind dat na eenige oogenblikken stierf. Licht oedemateus. Placenta was weer groot en woog 1500 gr. Zeer veel vruchtwater.

Bloedonderzoek Jan. 1946.

Vader A Rh₁ (in verband met de reeks doode kinderen waarschijnlijk dus homozygoot: Rh₁Rh₁.)

moeder A Rh—

Het serum van de moeder agglutineerde de erythrocyten Rh₁Rh₁ (CDe/CDe), Rh₁rh (CDe/cde), Rh₂Rh₂ (cDE/cDE), Rh₂rh (cDE/cde), en Rh'rh (Cde/cde), terwijl erythrocyten van het genotype rh rh niet werden geagglutineerd. Het serum bevat dus de agglutinines anti-C en anti-D.

De agglutinatietiter bleek te zijn: 1 : 64 nog zwak +, 1 : 128 negatief.

In Maart 1946 was de titer nog 1 : 32 zwak +, 1 : 64 negatief.

Het serum gaf eveneens agglutinatie indien de slide-test van DIAMOND werd toegepast.

Toelichting:

In deze familie werden talrijke kinderen met een hydrops

foetalis geboren. Het serum van de moeder bevatte een krachtig anti-Rh agglutinine.

Geval 6. Ma.

Vader en moeder gezond.

1932 1ste kind icterus binnen 24 uur. Duur 14 dagen. Geen therapie toegepast. Geen anaemie, thans gezond.

1933 2de kind was geel bij de geboorte en overleed na 2 dagen.

1935 3de kind icterisch binnen 24 uur, doch niet zoo intensief als de vorige. Duur $\pm$ 8 dagen. Daarna herstel.

1938 4de kind Na 4 uur icterisch. Duur eenige weken, geen anaemie.

1942 5de kind Doodgeboren, gemacereerd, 2600 gram.

1943 6de kind Doodgeboren (7½ maand). Hydrops foetalis, moeder had hydramnion en dikke beenen.

1945 7de kind Partus arte praematurus 3 weken te vroeg. Kind was geheel gezond en is niet geel of bleek geweest. Moeder had streng zoutloos dieet en moest lever gebruiken.

Bloedonderzoek:

Vader A Rh+

moeder A Rh—

1ste kind (1932) A Rh+

3de kind (1935) A Rh+

4de kind (1938) A Rh+

7de kind (1945) A Rh—!

Moeder weer 3 maanden grvida.

Agglutinines in moederlijk serum niet aantoonbaar.

Mei '46. Zwak agglutinine tegen Rh₁Rh₁ en Rh₂Rh₂ erythrocyten, terwijl rh rh erythrocyten niet werden geagglutineerd (waarsch. dus type anti-D).

Titersterkte 1 : 8.

Juli 1946 8ste kind; na partus arte praematurus (3 weken te vroeg), geboren. Kreeg meteen transfusie in de navelstreng met Rh negatief bloed. Was de eerste dag niet erg goed, kreunde en had een grijsgrauwe kleur. De tweede dag was het kind reeds opgeknapt en het heeft geen ziekteverschijnselen meer vertoond. Het kind bleek eveneens Rh— te zijn.

Het bloedserum van de moeder kon na de partus niet worden onderzocht.

Toelichting:

In deze familie met icterus gravis- en hydrops-gevallen, werd tweemaal na partus arte praematurus een gezond kind geboren, dat Rh— was.

Geval 7. V.

Vader en moeder gezond.

1ste kind 6 j. gezond

2de kind 4 j. gezond

3de kind ruim 2 j. gezond

4de en 5de tweeling (A en B genoemd).

A werd na de 3de dag icterisch, bij B is dit niet opgevallen. Bij beiden werd echter een sterke anaemie opgemerkt na ongeveer 10 dagen.

A: Hb 33 % B: Hb 41 %

Lever $2\frac{1}{2}$ cm. onder rbg. Lever $2\frac{1}{2}$ cm. onder rbg.

Milt 2 cm. onder rbg. Milt 2 cm. onder rbg.

Normoblasten: 6 op 100 Normoblasten 3 op 100 leucocyten.
leucocyten.

Beide kinderen werden behandeld met transfusies met Rh negatief bloed en genazen.

Vader A Rh+

moeder A Rh—

1ste kind A Rh+

2de kind A Rh+

3de kind A Rh+

Tweeling beiden A Rh+

Het serum van de moeder bevatte 2 weken na de partus agglutinines tegen erythrocyten van het genotype Rh₁Rh₁,

Rh₁rh, Rh₂Rh₂, Rh₂rh en Rh'rh, terwijl erythrocyten van het genotype rh rh niet werden geagglutineerd. Het serum bevatte dus de agglutinines anti-C + anti-D.

De agglutinine titer was 1 : 512 nog zwak +, 1 : 1024 negatief.

Het serum gaf agglutinatie op het voorwerpglas te zien met Rh+ erythrocyten volgens de methodiek van DIAMOND.

Toelichting:

In deze familie werd een tweeling geboren, waarvan het eene kind icterisch en anaemisch was, het andere alleen anaemisch. Beiden genazen na transfusie met Rh— bloed. Het bloed van de moeder bevatte een sterk anti-Rh agglutinine.

Geval 8. v. A.

Vader en moeder gezond.

1ste kind 1941 gezond

2de kind 1943 was suf, snel na de geboorte overleden, zonder geel te zijn geweest.

3de kind 1944 werd direct na de geboorte geel. 3de dag getracht bloedtransfusie te geven; dit mislukte en het kind overleed denzelfden dag.

4de kind 1946 Geb.gewicht 3200 gram, werd na een uur geel. Hb: onmiddellijk na de geboorte 70 %. Erythrocyten 2.780.000/mm³.

Normoblasten 5 per 100 leucocyten (Aantal leucocyten niet geteld).

2 uur na de geboorte kreeg het kind 60 cc. Rh— bloed.

1ste dag: (16 uur na transfusie) Hb 90 %, Erythrocyten 3.750.000/mm³. Nogmaals 60 cc. Rh— bloed.

2de dag: Hb. 104 %, Erythrocyten 4.390.000/mm³. Het kind maakte klinisch geen zieke indruk. Was intensief icterisch.

Lever en milt beide 1 cm. onder de ribbenboog voelbaar.

3de dag Hb. 100 %, Erythrocyten 3.390.000, nogmaals transfusie Rh— bloed.

4de dag Hb. 105 %, Erythrocyten 4.210.000.

6de dag Icterus minder intensief.

7de dag Erythrocyten 3.450.000/mm³.

Langzame daling Hb. gehalte tot:

13de dag Hb 72 %, Erythroc. 3.130.000/mm³, nogmaals transfusie Rh— bloed.

28ste dag Hb. 68 %, Erythrocyten 3.000.000/mm³. Daarna daling.

33ste dag Hb. 54 %, Erythrocyten 2.210.000/mm³.

34ste dag transfusie met Rh+ bloed.

35ste dag Hb. 70 %, Erythrocyten 3.230.000/mm³.

41ste dag Hb. 54 %, Erythrocyten 2.040.000/mm³.

transfusie met op Rh-factor ongeselecteerd bloed.

44ste dag Hb. 65 %, Erythrocyten 3.200.000/mm³.

48ste dag Hb. 52 %, Erythrocyten 2.040.000/mm³.

transfusie met 75 cc. Rh— bloed.

52ste dag Hb. 78 %, Erythrocyten 3.700.000/mm³.

70ste dag Hb. 63 %, Erythrocyten 2.550.000/mm³.*)

Het kind is thans nog steeds klinisch in goede conditie.

moeder O Rh— 1ste kind O Rh+

Vader O Rh+ patiëntje O Rh+

Moeder van de moeder O Rh—, zij was de donor voor de transfusies. 2 zusters van de moeder beiden O Rh+.

De vader van de moeder moet dus heterozygoot Rh+ zijn geweest.

Er zijn in de familie van de moeder geen gevallen van morbus haemolyticus neonatorum voorgekomen.

Serum van de moeder: Na de 2de zwangerschapsmaand zwak anti-Rh agglutinine, slechts 1 : 2 werkzaam. Ook 11de dag post partum titer slechts 1 : 2. Geen incomplete antilichamen met RACE-WIENER-test en indirecte Coombs-test aantoonbaar. Echter in het serum van het kind wel incomplete antilichamen aanwezig, daar de erythrocyten *van het kind een positieve directe Coombs-test vertoonden* (op de 2de levensdag).

Agglutinines in het kinderlijke serum konden niet worden aangetoond en ook de RACE-WIENER-test was negatief.

De 44ste dag was de directe COOMBS-test negatief bij het kind.

*) Al deze gegevens werden ons welwillend door DR. LINDEBOOM te Haarlem verstrekt.

Toelichting:

Geval van icterus gravis neonatorum. Ondanks de ernst van het geval was slechts een zwak agglutinine in het moederlijke serum aan te toonen. Wel was immunisatie aan te toonen met behulp van de directe Coombs-test, verricht met de erythrocyten van de baby. Het kind werd behandeld met Rh— bloed en toen de anaemie na 4 weken weer toenam, met Rh+ bloed. De indruk bestond, dat het Hb. gehalte beter op peil bleef na de Rh— transfusies (van 13de—33ste dag en na de 48ste dag), dan na de Rh+ transfusies (van 33ste—41ste dag en van 41ste—48ste dag).

Geval 9. D.

Vader en moeder gezond.

1ste kind 1945 gezond

2de kind 1946 was na 12 uur licht icterisch en na 24 uur intensief oranje-geel gekleurd.

Het haemoglobine-gehalte daalde gedurende de volgende dagen tot 40 %; het kind werd met een transfusie van Rh— bloed behandeld, waarna het genas.

Bloedonderzoek:

Vader O Rh+

moeder O Rh—

baby O Rh+

Het serum van de moeder bevatte een anti-Rh agglutinine, reageerend met Rh₁rh, Rh₂rh en Rh₂Rh₂ erythrocyten en niet met rh rh erythrocyten waarvan de titer was: tot 1/4 sterk positieve agglutinatie, 1/8 : +, 1/16 : zwak + en 1/32 negatief (waarschijnlijk dus weer type anti-D).

Toelichting:

Geval van icterus gravis neonatorum, behandeld met een transfusie van Rh— bloed en genezen, met zwak agglutinine in moederlijk bloedserum.

Geval 10. v. D.

Vader en moeder gezond.

1937 1ste zwangerschap: miskraam 3 maanden

1938 2de zwangerschap: normaal kind, dat niet geel is geweest.

De moeder had de laatste maand verschijnselen van „nier-vergiftiging” gehad.

1940 3de zwangerschap: miskraam 3 maanden

1941 4de zwangerschap: kindje 3 weken te vroeg geboren, was na ruim 12 uur reeds geel. De icterus nam sterk toe en het kindje overleed na 2 dagen.

Maart 1944 5de zwangerschap: kind, dat in de 8ste maand gemacereerd werd geboren.

De moeder had tot 7 maanden nog bewegingen van het foetus gevoeld. Ook in deze zwangerschap had de moeder een paar weken rust moeten houden wegens nieraandoening.

Dec. 1944 6de zwangerschap. Deze eindigde na 6 maanden met de geboorte van een oedemateus kind.

1946 De moeder was thans weer 3 maanden grvida.

Bloedonderzoek:

Vader A Rh+

moeder A Rh—

Het serum van de moeder bevatte een zwak anti-Rh agglutinine, dat in verdunning van 1 : 4 nog agglutinatief gaf.

Toelichting:

Geval waarbij een kind met icterus gravis neonatorum en een kind met hydrops foetalis in hetzelfde gezin werden geboren. Tijdens nieuwe zwangerschap zwak anti-Rh agglutinine aanwezig.

Geval 11. W.

Vader en moeder gezond.

1ste, 2de en 3de kind gezond.

Daarna 3× abortus, partus immaturus, en éénmaal een praematuur kind, dat met 7 maanden geboren werd, een dikke buik had en na 1/2 uur stierf. De placenta zou 2 Kg. hebben gewogen.

De patiënte was thans weer ruim twee maanden zwanger.

Bloedonderzoek:

Vader O Rh+

moeder A Rh—

In het bloedserum konden geen agglutinines worden aangetoond. RACE-WIENER-test en WIENER's „conglutination-test" waren eveneens negatief, zoodat ook geen incomplete antilichamen konden worden aangetoond.

Toelichting:

In deze familie trad na 3 gezonde kinderen, 3× een miskraam op en werd eenmaal een kind met hydrops foetalis geboren. Hierbij konden geen anti-Rh agglutinines worden aangetoond.

Geval 12. v. d. L.

Vader en moeder zijn gezond, evenals de eerste 6 kinderen! Het 7de kind kreeg na de geboorte bloedingen over het geheele lichaam, vertoonde haematemesis en melaena en overleed bij aankomst in het ziekenhuis.

Het 8ste kind werd direct na de geboorte geel, en vertoonde ook bloedingen. Genas na transfusie met, wat de Rh-bloedgroep betreft, ongeselecteerd bloed.

Het 9de kind werd eveneens eenige uren na de geboorte al icterisch. Het heeft geen bloedingen vertoond. Wel werd het in toenemende mate bleek, en bij opname op de 14de levensdag was het haemoglobine-gehalte 26 %. Een bloedtransfusie werd toegepast. Het Hb gehalte bedroeg daarna 30 % en steeg vervolgens langzamerhand tot 50 % op de 26ste dag. Nogmaals werd een bloedtransfusie gegeven. Het Hb. gehalte steeg echter slechts weinig en was de 34ste dag slechts 53 %. Daarna is het kind geleidelijk beter geworden.

Het 10de kind was na 4 uur reeds icterisch en de 2de dag was de icterus intensief. Een bloedtransfusie met Rh— bloed werd toegepast en het kind genas.

Bloedonderzoek:

Moeder A Rh—

10de kind A Rh+

In het serum van de moeder konden echter geen agglutinines worden aangetoond. Ook de RACE-WIENER-test was negatief, terwijl bij de „conglutination-test” slechts geldrollenformatie optrad.

Toelichting:

Geval van icterus gravis, dat met Rh— bloed werd behandeld en genas. Ook hier geen agglutinines of incomplete antilichamen aangetoond.

Geval 13. B-BI.

Vader en moeder gezond. Moeder geboren 1907.

- | | | | |
|-----|-----------|------|--|
| I | 1ste kind | 1929 | Gezond. Na 5 maanden aan een voedingsstoornis overleden. |
| II | | 1930 | Normaal uitziend kindje, dat niet geel of bleek was. Op de 3de levensdag echter kreeg het „bronchitis”, had stuipen en overleed nog denzelfden dag. |
| III | | 1931 | Zwangerschap, die na 7 maanden eindigde met de geboorte van een kind, waarvan de armen en het buikje opgezet waren. Het leefde nog, werd vlak na de geboorte geel en overleed na een paar uur. |
| IV | | 1932 | Voldragen kindje, dat licht oedemateus was. Het werd geel na de geboorte en overleed na eenige uren. |
| V | | 1933 | Voldragen kindje. Ook dit was geel, echter niet oedemateus. Het stierf binnen 6 uur na de geboorte. De moeder had nu een half jaar zoutloos dieet gehouden. |
| VI | Febr. | 1934 | Voldragen doodgeboren kind. Was oedemateus en woog 5 K.G. |
| VII | Nov. | 1934 | Met 7 maanden kunstmatige vroeggeboorte. Ook dit kindje was geel, niet oedemateus. Het overleed 6 uur na de geboorte. |

- | | | |
|------|-------------------|---|
| VIII | 1936 | Met 8 maanden kunstmatige vroeggeboorte. Evenals het vorige was dit kindje geel en niet oedemateus. Het overleed reeds na eenige uren. |
| IX | 1937 | Voldragen kind dat na de geboorte sterk icterisch werd. Het kreeg onmiddellijk na de geboorte een bloedtransfusie (via de navelstreng) en daarna nog eenige malen. De icterus duurde ongeveer 3 weken. Het kind is in leven gebleven en is thans geheel gezond. |
| | 1ste levende kind | |
| X | 1938 | Voldragen kind, dat eveneens icterisch was. Ook dit kind werd met bloedtransfusie behandeld, doch het succombeerde de 2de levensdag. |
| XI | 1939 | Voldragen kind dat icterisch werd na eenige uren. Het kind werd met bloedtransfusies behandeld en bleef in leven. |
| | 2de levende kind | |
| XII | 1941 | Voldragen kind dat eveneens icterisch was; bleef in leven met bloedtransfusies. Het kind is echter wat achterlijk gebleven, loopt „alsof ze dronken is” en heeft „zenuwschokken”. Tijdens de ziekte zelf zijn geen neurologische stoornissen opgemerkt. |
| | 3de levende kind | |
| XIII | 1943 | Voldragen kind dat niet geel geweest is. Het werd echter na 14 dagen bleek en heeft toen eenige bloedtransfusies met bloed van de vader gehad. Daarna is het snel genezen. |
| | 4de levende kind | |
| XIV | 1945 | Voldragen kindje, dat icterisch werd na de geboorte. Met bloedtransfusies is het beter geworden. Toch „tierde het kind niet”; het reageerde niet. „Het verstand was niet goed ontwikkeld door de geelzucht”. Na 9 maanden overleed het tengevolge van een longontsteking. |

Miskramen zijn in deze familie niet voorgekomen.

- XV 1946 Voldragen kind, 4400 gram, kreeg na de geboorte 100 cc. Rh— bloed en 2 dagen later nogmaals 80 cc. Rh— bloed. Het kind was icterisch „doch niet zoo erg als de vorige”. De 4de dag lag het stijf en met het hoofd achterover en succombeerde nog dezelfde dag.

Bloedonderzoek:

Vader : niet te bereiken

moeder : A Rh—

1ste levende kind: A Rh+

2de „ „ : A Rh+

3de „ „ : A Rh+

4de „ „ : A Rh+

Moeder van de moeder A Rh—

Broer van de moeder A Rh—

Het serum van de moeder bevatte (2½ maand vóór de 15de bevalling) agglutinines tegen Rh₁Rh₁, Rh₂Rh₂, Rh₁rh, Rh₂rh en Rh'rh erythrocyten, terwijl rh rh erythrocyten niet werden geagglutineerd. Het bevat dus de agglutinines anti-C + anti-D.

De titer van het agglutinine was: 1 : 8.

Na de 15de partus kon het bloedserum van de moeder niet worden onderzocht.

Toelichting:

Familie, waarin een aantal kinderen dood geboren werd, of kort na de geboorte stierf, lijdend aan icterus gravis of hydrops foetalis. 2× werd kunstmatige vroeggeboorte opgewekt; beide kinderen overleden ondanks bloedtransfusies. De volgende kinderen kwamen voldragen ter wereld. Vier van de zes bleven in leven. De laatste maal kon Rh— bloed worden toegediend, doch het kind stierf waarschijnlijk tengevolge van kernicterus.

Geval 14. v. H.

Vader geb. 1913 gezond.

moeder geb. 1911 gezond.

1ste kind 1937 gezond.

- 2de kind 1938 Na 3 weken bloedarmoede, welke zich spontaan hersteld heeft.
- 3de kind 1939 3de dag icterisch, suffig en anaemisch (haemoglobine gehalte 31 %). 3de dag bloedtransfusie van de vader en 5de dag nogmaals. Het bleef nog sterk anaemisch, maar de icterus verdween en het kindje verbeterde klinisch; was niet meer suf en dronk goed. De 17de dag was het Hb gehalte nog slechts 45 %. Daarna is geleidelijk verbetering van de anaemie opgetreden en het kind is geheel genezen.
- 4de kind 1941 Icterisch en op de 7de dag bovendien sterk anaemisch. Kreeg toen bloed van de vader, en de 9de, 18de en 19de dag nogmaals een transfusie met bloed van de vader. Daarna is het zonder stoornissen genezen.
- 5de kind 1942 Na eenige uren icterisch; kreeg een transfusie met bloed van de moeder, doch overleed op de 9de dag.
- 6de kind 1944 Icterus binnen 24 uur en wegens toenemende anaemie, bloedtransfusie van de vader. Genas zonder restverschijnselen.
- 7de kind Apr. 1946 Niet erg geel geweest, maar reeds eenige uren na de geboorte viel de bleeke kleur op. Ook dit kindje is met behulp van bloedtransfusies genezen.

Miskramen waren in deze familie niet voorgekomen.

Bloedonderzoek:

Vader O Rh+
 moeder A Rh—
 1ste kind O Rh+
 2de kind A Rh+
 3de kind A Rh+

4de kind A Rh+

6de kind O Rh+

Het serum van de moeder bevatte 3 maanden na de geboorte van het laatste kind een zwak agglutinine tegen Rh₁Rh₁ en Rh₂Rh₂ erythrocyten. rh rh en Rh'rh erythrocyten werden echter niet geagglutineerd. Het waarschijnlijkst is dus, dat het serum een anti-D agglutinine bevatte. Daar Rh'' erythrocyten niet beschikbaar waren, kon niet worden nagegaan of het serum, behalve het anti-D agglutinine, eventueel ook een anti-E agglutinine bevatte. Incomplete antilichamen konden met behulp van de RACE-WIENER-test en indirecte COOMBS-test niet worden aangetoond.

Titer van het agglutinine 1 : 8.

Toelichting:

Familie, waar reeds verscheidene kinderen aan icterus gravis neonatorum hadden geleden. Eén kind kreeg een transfusie met bloed van de *moeder* en dit kind is overleden; de anderen kregen bloed van de vader, deze zijn genezen. Overigens is niet bekend, of het kind dat overleed, niet van het begin af ernstiger ziek was dan de anderen. Een zwak anti-Rh agglutinine 3 maanden post partum in het serum van de moeder aanwezig.

Geval 15. Br.

Vader geb. 1907 gezond.

moeder „ 1912 gezond.

1ste kind 1938 gezond.

2de kind 1940 Was reeds na een paar uur licht icterisch en binnen 24 uur sterk icterisch. Vanaf de 4de à 5de dag trad bleekheid op den voorgrond. De 9de en 10de dag kreeg het een bloedtransfusie van de vader, doch het overleed nog dezelfde dag na de laatste transfusie.

3de kind 1943 Icterus binnen 24 uur; de volgende dagen bleek. Het kind ontving bloedtransfusies van de vader en éénmaal van een andere donor. Het kind is genezen.

Bloedonderzoek:

Vader en 1ste kind : niet te bereiken

moeder : A Rh—

3de (2de levende) kind: O Rh+

Het serum van de moeder bevatte nog agglutinines tegen Rh₁Rh₁ en Rh₂Rh₂ erythrocyten. Ook hier werden Rh'r_h en rh rh erythrocyten niet geagglutineerd, zoodat een agglutinine anti-D moet worden aangenomen.

Dit agglutinine was nog aanwezig 3 jaar na de laatste zwangerschap; in verdunningen was het niet meer werkzaam.

Toelichting:

Geval van icterus gravis neonatorum met zwak anti-Rh agglutinine in het moederlijke bloedserum nog 3 jaar na de laatste zwangerschap.

Geval 16. Bo.

Vader geb. 1911 gezond.

moeder geb. 1912 lijdt aan asthma bronchiale, doch is overigens gezond.

1ste kind 1940 gezond.

2de kind 1942 Binnen 24 uur erg geel, suf en dronk niet. De 6de dag succombeerde het bijna, kreeg toen tweemaal een bloedtransfusie met bloed van de vader, waarna het wat opknapte. Het kind heeft bijna 3 maanden geel gezien. Het tierde echter niet goed, dronk niet aan de borst; het kreeg na 3 maanden stuipen, werd erg „stijf”. De stijfheid is gebleven tot het kind na 9 maanden aan een longontsteking, waarbij tevens weer stuipen optraden, overleed.

3de kind 1946 Binnen 24 uur geel. Het kreeg de 2de dag een transfusie met bloed van een zuster van de vader. Na 3 dagen was de huidkleur lichter geworden, maar het kind werd wel bleek. Voor de bloedarmoede heeft het geen bloedtransfusies meer gehad.

Bloedonderzoek:

Vader niet te bereiken, evenals het oudste kind.

moeder : A Rh—

3de kind (2de levende kind): A Rh+

Ook hier bevatte het serum van de moeder een slechts zwak agglutinine tegen Rh₁Rh₁ en Rh₂Rh₂ erythrocyten, terwijl rh rh en Rh/rh erythrocyten niet werden geagglutineerd. Ook hier dus een anti-D agglutinine aanwezig (5 maanden post partum), dat in verdunningen echter niet meer werkzaam bleek.

Toelichting:

Familie, waarin 2 kinderen met icterus gravis neonatorum, waarvan één symptomen van kernicterus vertoonde, welke na 3 maanden optraden. 5 maanden na de partus nog zwak anti-Rh agglutinine aanwezig in het moederlijke bloedserum.

Geval 17. Ra.

Vader geb. 1905 gezond.

moeder geb. 1910 gezond.

1ste kind 1936 gezond.

Hierna was een miskraam van 3 maanden opgetreden.

2de kind 1938 op de 2de dag icterisch; niet bleek geweest.

3de kind 1941 gezond, is op 2½ jarige leeftijd aan diphtherie overleden.

4de kind 1943 gezond.

5de kind 1945 Dit kind was binnen 24 uur na de geboorte sterk icterisch. Het kreeg een bloedtransfusie met bloed van de moeder, waarvan het slechts weinig opknapte. Daarna zijn geen transfusies meer gegeven; het kind is spontaan hersteld.

Bloedonderzoek:

Vader A Rh+

moeder A Rh—

1ste kind A Rh+

2de kind A Rh+

4de kind A Rh+

5de kind A Rh+

Het serum van de moeder (17 maanden na de laatste zwangerschap) bevatte een agglutinine tegen erythrocyten van het genotype Rh₁Rh₁ en Rh₂Rh₂, doch niet tegen erythrocyten behorend tot de genotypes rh rh en Rh'rh. Ook hier moest dus een anti-D agglutinine worden aangenomen.

Agglutinine-titer 1 : 4.

Toelichting:

Familie, waarin pas het 5de kind verschijnselen van icterus gravis neonatorum vertoonde. Toch waren alle voorgaande kinderen Rh+ en is de vader waarschijnlijk homozygoot Rh+. Het moederlijke bloedserum bevatte nog bijna 1½ jaar post partum een zwak anti-Rh agglutinine, terwijl de ziekte in dit gezin toch mild verliep.

Geval 18. Ro.

Vader en moeder gezond.

1ste kind thans 10 maanden oud, gezond.

2de en 3de kind, *tweeling*, praematuur geboren na een zwangerschap van 7½ maand.

Baby H(ydrops) Was over het geheele lichaam oedemateus en overleed een kwartier na de geboorte. Lever en milt waren (48 uur post mortum) niet te voelen.

Baby A(naemie) was anaemisch en werd in het Onze Lieve Vrouwe-Gasthuis opgenomen. Dit kindje vertoonde een lever, die even palpabel, doch niet te groot was; de milt was niet palpabel.

De moeder had de laatste 14 dagen een sterk opgezette buik gekregen en bij de geboorte van het kind met de hydrops was zeer veel vruchtwater afgelopen, terwijl bij het andere kind slechts weinig vruchtwater aanwezig was.

Bij het kind met de anaemie (Hb 70 %) werd de eerste dagen regelmatig het bloed gecontroleerd. Het Hb gehalte daalde slechts langzaam en bleef daarna langen tijd constant

op 55 % (4 weken). Het kind is tenslotte spontaan genezen, zonder bloedtransfusies. De reacties op lues, bij de ouders uitgevoerd, bleken negatief.

Hoewel deze ziektegeschiedenis sterk in de richting van de morbus haemolyticus neonatorum wijst, kon een serologisch bewijs voor de immunisatie van de moeder niet worden geleverd.

Ingezet met de sera anti Rh₁ (= anti-C = *I*), anti Rh₀ (= anti-D = *A*), anti Rh₂ (= anti-E = H) en anti e (= *η*) werden de volgende resultaten verkregen:

Bloedgroep:	<i>I</i>	<i>A</i>	H	<i>η</i>
Vader: (A)	————	+++	+++	+++
moeder: (A)	+++	+++	————	+++
baby H: (A)	————	zwak + (?) *	+++	+++
baby A: (A)	————	++	+++	+++

Een anti-c serum, dat mede ingezet was, gaf met geen der erythrocyten agglutinaties, echter ook niet met erythrocyten van het genotype rh rh, waarmede het zeker agglutinaties had moeten geven. Het was ons bekend, dat dit serum zeer zwak was, doch thans bleek het geen agglutineerende werking meer uit te oefenen. Er bleek dus wel verschil in subgroepen tusschen de vader en kinderen eenerzijds en de moeder anderzijds te bestaan.

Het genotype van de vader kon op grond van de reacties met deze sera zijn: cDE/cde of cDE/cDe, of cdE/cDe, dus hetzij Rh₂rh, Rh₂Rh₀ of Rh''Rh₀; van deze drie mogelijkheden was Rh₂rh wegens de grootste frequentie van voorkomen het waarschijnlijkst.

Het genotype van de moeder kon zijn:

$$CDe/cDe = Rh_1Rh_1 \text{ of}$$

$$CDe/cde = Rh_1rh \text{ of}$$

$$CDe/cDe = Rh_1Rh_0$$

In het serum van de moeder konden echter geen agglutininnes worden aangetoond. Incomplete antilichamen waren reeds onwaarschijnlijk, daar de moeder de component D zelf bezat,

*) Bloed verkregen door hartpunctie 48 uur na de geboorte. Er trad een zeer zwakke agglutinatie op met klompjes van 3—4 cellen, welke niet in geldrollenformatie lagen.

waartegen vrijwel steeds de incomplete antilichamen worden gevormd. De indirecte Coombs-test gaf echter, ingezet met erythrocyten van de vader en van de beide kinderen, een negatief resultaat.

DR. RACE te Londen was daarna zoo vriendelijk, van de erythrocyten van de vader en moeder het genotype voor ons te bepalen. Hij vond voor de vader Rh_2rh en de moeder Rh_1Rh_1 . Ook hij kon echter geen agglutinines aantoonen en met de indirecte Coombs-test ook geen incomplete anti-C of anti-E antilichamen. Hoewel dus zeker de mogelijkheid bestond, dat de moeder, door één of meerdere factoren, hetzij E, c, of d, die de vader bezat en zijzelve miste, geïmmuniseerd was, is deze eventueele immunisatie van de moeder een geheim gebleven, dat misschien bij een volgende zwangerschap kan worden opgelost.

Toelichting:

Merkwaardig geval van een tweeling, waarvan één kind aan hydrops foetalis overleed en het andere een congenitale anaemie had. De vader en moeder waren $Rh+$, verschilden echter in Rh-subgroepen. Rh-immunisatie kon op geen enkele wijze worden aangetoond.

Geval 19. Rg.

De vader was gezond (30 j.), de moeder (30 j.) eveneens.

1ste kind 5 j. gezond.

2de kind 3 j. gezond.

Geen miskramen of doodgeborenen.

3de kind: zwangerschap en bevalling normaal. Het kind scheen na de geboorte gezond te zijn en schreeuwde goed door. Geb.gewicht 3750 gr. 2de levensdag licht icterisch. De 6de dag echter was vrij plotseling de huidkleur bleek geworden en de icterus verdwenen. Het kindje was altijd wat suffig, dronk steeds met moeite. Het had gedurende 6 dagen borstvoeding gehad, daarna fleschvoeding.

Opname op 19de dag.

In de kliniek was het kindje wasbleek, niet icterisch en weinig levendig. Hoofd, hals, hart en longen vertoonden geen afwijkingen. Lever en milt beide $1\frac{1}{2}$ cm onder de ribbenboog uitkomend.

Haemoglobine gehalte: 37 %.

Erythrocyten: $1.430.000/\text{mm}^3$ (K.I. 1.30).

Leucocyten: $9.700/\text{mm}^3$.

Eosinofielen —, basofielen —, myelocyten 2 %, staafkernigen 7 %, segmentkernigen 18 %, lymphocyten 69 %, monoccyten 4 %. Lichte aniso- en poikilocytose. Geen toxische korreling aanwezig.

Normoblasten	77	per 100 leucocyten:	$7500/\text{mm}^3$
erythroblasten	3	„ 100 „ „ :	$290/\text{mm}^3$
megaloblasten	1	„ 100 „ „ :	$100/\text{mm}^3$

Totaal kernhoudende erythrocyten $7890/\text{mm}^3$

Reticulocyten 310 ‰.

Resistentie der erythrocyten: 44/32.

Gemiddelde diameter der erythrocyten: $6,9 \mu$.

Icterische index 8.

De reacties van WASSERMANN, SACHS-GEORGI en KAHN waren bij vader, moeder en kind negatief.

Bloedgroep: Vader O Rh+
moeder O Rh—
kind O Rh+,

terwijl later de twee oudste kinderen ook O Rh+ bleken.

Het serum van de moeder bevatte een vrij sterk anti-Rh agglutinine, dat zoowel de erythrocyten van vader en kind als Rh₁Rh₁, Rh₁rh, Rh₂Rh₂ en Rh₂rh erythrocyten tot agglutinatie bracht, terwijl rh rh erythrocyten niet geagglutineerd werden. Het serum was dus van het type anti-D, eventueel van het type anti-D + anti-C, of anti-D + anti-E.

De titer van het agglutinine bedroeg: 1/128.

In het bloedserum van het kind konden geen agglutinines worden aangetoond. Daar de klinische toestand van het kind op de 19de dag redelijk was, de anaemie blijkbaar reeds lang bestond en dus niet snel progressief verliep, terwijl bovendien

het groote aantal reticulocyten wees op een behoorlijke regeneratie, werd onder contrôle van het bloedbeeld afgewacht.

20ste dag:	Hb: 37 %	Erythrocyten	1.490.000/mm ³
21ste dag:	Hb: 38 %	Erythrocyten	1.530.000/mm ³
23ste dag:		Erythrocyten	1.530.000/mm ³
24ste dag:	Hb: 42 %	Erythrocyten	1.690.000/mm ³
25ste dag:	Aantal reticulocyten		278 ‰
	Normoblasten		2100/mm ³
	erythroblasten		100/mm ³
	megaloblasten		100/mm ³
			2300/mm ³
27ste dag:	Hb: 42 %	Erythrocyten	1.630.000/mm ³
30ste dag:	Hb: 47 %	Erythrocyten	1.910.000/mm ³
34ste dag:	Hb: 53 %	Erythrocyten	2.470.000/mm ³
		Reticulocyten	158 ‰
42ste dag:	Hb: 53 %		
49ste dag:	Hb: 63 %	Erythrocyten	3.060.000/mm ³
		Reticulocyten	98 ‰
67ste dag:	Hb: 68 %	Erythrocyten	3.370.000/mm ³

De urine vertoonde in het ziekenhuis geen afwijkingen. Urobiline en bilirubine konden niet worden aangetoond.

De faeces was steeds normaal van kleur en bevatte geen verhoogde hoeveelheid urobiline (10,1 mg. op 61 gram faeces).

Toelichting:

Geval van congenitale anaemie, dat zonder bloedtransfusies is genezen. Het serum van de moeder bevatte een vrij sterk anti-Rh agglutinine, ondanks het feit, dat dit een „licht” geval van morbus haemolyticus neonatorum was.

Geval 20. R.

Het kindje R. werd op den 3den levensdag in de kliniek opgenomen wegens sterke icterus.

Vader en moeder zijn beiden gezond.

3 kinderen van 8, 5 en 2 jaar: gezond.

De partus verliep normaal. Het kind woog 2800 gram. Het vruchtwater zou bruin zijn geweest.

Het kind, dat bij de geboorte in lichte mate icterisch was, had direct goed doorgeschreeuwd en had een gezonde indruk gemaakt. De 2de dag was de geelzucht toegenomen.

De 3de dag dronk het kindje moeilijk, voelde slapper aan en was intensief geel.

Bij opname had het patiëntje een oranje-gele tint, ook de sclerae waren icterisch. Het leek niet suf. Van een opvallende bleekheid was geen sprake. Ademhaling en pols goed. Hoofd, hals en thorax vertoonden geen afwijkingen. Lever en milt reikten beide tot één vinger onder de ribbenboog. Geen neurologische verschijnselen.

Bloedonderzoek:

Haemoglobine 62 %.

Erythrocyten 2.400.000/mm³.

Kleurindex 1,3.

Leucocyten 13.000/mm³.

Uitstrijkprep.:

eosinofielen 1, basofielen —, promyelocyten 5, myelocyten 1, metamyelocyten 1, staafkernigen 5, segmentkernigen 50, lymphocyten 37, monocyten —.

erythroblasten: 1 per 100 leuc.

normoblasten: 10 per 100 leuc.

Tezamen 11/100 leuc. = 1400/mm³.

Lichte anisocytose; aantal reticulocyten 10 ‰; icterische index 400.

HIJMANS v/D BERGH in bloedserum: Direct +

Indirect +

Haematocrietwaarde 29 %.

PRICE JONES-curve: hoogste top bij 8 μ .

Gemiddelde diameter der erythrocyten 8,049 μ .

Resistentie der erythrocyten tegen hypotonische zoutoplossing: 36 min., 28 max.

Direct na binnenkomst werd bloed afgenomen van vader en kind, ter bepaling van de Rh-bloedgroep.

Beiden bleken O Rh positief.

De volgende dag werd thuis bloed van de moeder afgenomen en zij bleek O Rh negatief.

Na opname werd overgegaan tot een bloedtransfusie van 70 cc. Rh negatief bloed.

4de levensdag: haemoglobine gehalte 66 %, aantal erythrocyten 2.900.000/mm³.

De 5de dag: Hb 58 %, erythrocyten 2.030.000/mm³. Opnieuw werd 70 cc. Rh— bloed intraveneus toegediend en dit keer steeg het aantal erythrocyten sterker dan na de eerste transfusie, n.l. tot 2.960.000 en het Hb gehalte tot 76 %. Het aantal reticulocyten was nu gedaald tot 2 ‰.

Deze eerste dagen maakte het kindje geen ernstig zieke indruk, was niet suf, dronk goed.

De 7de en 8ste dag liep het aantal erythrocyten weer terug: de waarden bedroegen resp. 2.890.000 en 2.350.000. Derhalve werd de 8ste dag nogmaals een bloedtransfusie gegeven.

Het kindje ontving 35 cc. Rh— bloed intraveneus, 20 cc. intramusculair. Opnieuw steeg het aantal erythrocyten tot 2.900.000, om de volgende dagen slechts weinig te dalen. Het kindje was nu wat minder actief en nam de voeding minder goed.

De anaemie was nu niet meer hyperchroom.

10de levensdag: haemoglobine 55 %, erythrocyten 2.710.000/mm³.

Reticulocyten: op 1000 erythrocyten geen enkele gezien.

Daar het bloedbeeld thans vrij stationnair bleef (11de dag, erythroc. 2.760.000) werd, mede door de technische moeilijkheden, welke de bloedtransfusies bij dit kindje boden en omdat het kind reeds bijna 2 weken oud was, afgewacht. Het aantal erythrocyten daalde nog eenigermate, n.l. op de 15de dag tot 2.460.000/mm³, terwijl van regeneratie nog geen sprake was: reticulocyten op de 11de dag 1 per duizend erythrocyten, op de 15de dag geen enkele gezien op 1000 erythrocyten.

De gelaatskleur begon nu minder intensief geel te worden. De klinische toestand bleef constant, ook het gewicht veranderde vrijwel niet. De 16de levensdag echter was patiëntje afgevallen en had lichte dyspeptische verschijnselen, die aanvankelijk geen ingrijpende maatregelen schenen te vereischen.

's Avonds laat trok het kindje plotseling bleek weg, ademde onregelmatig en ondanks stimulantia overleed het vrij snel.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek (verricht door DR. R. VAN DAM), bleken hart en longen geen afwijkingen te vertoonen.

De lever bevatte, bij microsc. onderzoek, in de levercellen, die groot waren, een zeer groote hoeveelheid bruin pigment. De cellen lagen gedissocieerd. De KUPFFER-cellen waren gezwollen en vele ook met bruin pigment beladen.

Bloedvormende haarden waren niet in zeer groote hoeveelheid aanwezig, hoewel toch meer dan bij een normaal kind van deze leeftijd. Op enkele plaatsen vrij uitgebreide bloedvormende haarden, die echter op zichzelf onvoldoende waren om de diagnose icterus gravis te rechtvaardigen.

Er waren vele meerkernige levercellen, enkele galpropjes in de galgangen van de espaces portes. De sterke dissociatie van de levercellen met de vele meerkernige reuscellen deden eerder denken aan een leverziekte, dan aan een icterus gravis.

Milt: de pulpa betrekkelijk celrijk en hier en daar haardjes van haemopoëse.

Bijnieren: plaatselijk sterk ontwikkelde zona glomerulosa.

Pancreas: zeer lichte fibrose, eilandjes zijn veelal wat groot. Hersenobductie werd niet verricht.

Het bloedonderzoek bracht nog de volgende feiten aan het licht. Het bloedserum van de moeder bevatte agglutinines tegen de erythrocyten van het genotype Rh_1rh en Rh_2Rh_2 , en tegen de erythrocyten van den vader, terwijl $rh\ rh$ erythrocyten niet geagglutineerd werden. Het agglutinine, dat dus waarschijnlijk anti-D bevatte (10de dag post partum), had een titer van slechts 1 : 4. WIENER's „conglutination-test" gaf geldrollen-vorming te zien. Het bloedserum van het kind gaf met dezelfde erythrocyten agglutinatie, echter niet meer in verdunningen.

Reeds de 5de levensdag reageerde het bloed van het kind, alsof het Rh— was, en dit bleek de 11de levensdag nog het geval te zijn, terwijl het kind vlak na de geboorte Rh+ was geweest. Het is dus waarschijnlijk, dat in dit geval vrijwel alle eigen erythrocyten van het kind werden afgebroken en ook

de aanmaak der eigen erythrocyten was zeer gering, gezien de practisch totale afwezigheid van reticulocyten. Men kan dus aannemen, dat het patiëntje vrijwel geheel op de ingebrachte Rh— erythrocyten leefde. Hoewel men in dit concrete geval de invloed van Rh+ erythrocyten, indien men deze zou hebben toegediend, niet kan beoordeelen, heeft men wel de indruk, dat ook deze sneller zouden zijn afgebroken dan de ingebrachte Rh— erythrocyten. Bij het pathologisch-anatomische onderzoek vallen op de gevonden verschijnselen van lever-beschadiging.

Geval 21. (Jan. 1946).

Fam. H.

Familie-anamnese:

Vader en moeder zijn gezond.

1ste kind 9 jaar gezond.

2de kind 7 jaar gezond.

3de kind 5 jaar gezond.

4de kind zou nu 4 jaar oud zijn geweest. Het was binnen 24 uur na de geboorte geel geworden. Na het toepassen van bloedtransfusie is het wel hersteld, maar na eenige maanden vertoonde het kind spierstijfheid en opisthotonus; de diagnose werd op kernicterus gesteld. Patiëntje overleed na 1½ jaar.

Thans is de moeder wederom gravida (3 maanden).

Vader O Rh+ (subgroep Rh₁)

Moeder O Rh—

1ste kind O Rh+ (subgroep Rh₁)

2de kind O Rh+ (subgroep niet bepaald)

3de kind O Rh+ (subgroep Rh₁)

Het bloedserum van de moeder bevat een zwak agglutinine ten opzichte van O Rh+ erythrocyten, dat in verdunningen niet meer in staat is agglutinatie te verwekken.

Op 16 Juli 1946 werd een kind geboren, dat geen ziekteverschijnselen vertoonde. Het bloedonderzoek, verricht op den avond van den eersten dag, wees uit, dat er geen anaemie

bestond; het bloedserum was echter vrij sterk geel van kleur. Hierna werd, in verband met de familie-anamnese en de wellicht thans tot uiting komende icterus, een bloedtransfusie verricht van 50 cc. bloed. De icterus werd echter pas na $2\frac{1}{2}$ dag duidelijk en bereikte nooit een groote intensiteit. De lever reikte tot 1 vinger onder de ribbenboog, de milt kwam even onder de ribbenboog te voorschijn. Het bloedbeeld bleef ook de volgende dagen normaal. Het kind bleef in goeden toestand en vertoonde geen spoor van anaemie. De 9de dag was nog steeds een lichte gele verkleuring van de huid aanwezig. Ook dit kind was echter Rh+.

Het bloedserum van de moeder gaf agglutinatie met Rh₁rh en met Rh₂Rh₂ erythrocyten in verdunningen tot en met 1 : 64; rh rh erythrocyten werden niet geagglutineerd. Het agglutinine is dus zeer waarschijnlijk van het type anti-D, daar anti-C de Rh₂Rh₂ erythrocyten niet zou agglutineeren en anti-E de Rh₁rh erythrocyten niet. De mogelijkheid van anti-C + anti-D, of van anti-D + anti-E kon echter niet worden uitgesloten.

Toelichting:

Familie, waarin eenmaal een kind was geboren met icterus gravis neonatorum, dat na eenige maanden verschijnselen van kernicterus vertoonde. 4 jaar later werd een kind geboren, dat slechts icterus vertoonde en geringe hepato- en splenomegalie. Het genas zonder stoornissen. Het serum van de moeder bevatte desondanks een vrij krachtig anti-Rh agglutinine.

Geval 22. fam. N.

Vader en moeder gezond.

1ste kind 1928 gezond.

2de kind 1934 Na $1\frac{1}{2}$ dag overleden; zou sterk icterisch zijn geweest.

3de kind 1935 Werd na eenige uren licht geel, geen oedemen. Lever en milt waren beide iets vergroot.

De 2de dag was het haemoglobine-gehalte 50 %. Patiëntje kreeg daarop 40 cc. bloed via de sinus longitudinalis.

3de dag Hb 60 %
 4de dag Hb 50 %; nogmaals transfusie van 40 cc. bloed.
 5de dag Hb 60 %
 6de dag Hb 50 %
 7de dag Hb 45 %; nogmaals 40 cc. bloed.
 10de dag Hb 55 %
 13de dag Hb 50 %; Erythrocyten 2.300.000/mm³.
 Reticulocyten 90 ‰.

Vanaf de 14de dag, om de andere dag 2 cc. pernaemon subcutaan. 21ste dag weer Hb 45 %, erythrocyten echter 2.600.000. Vanaf de 24ste dag verminderde de icterische huidkleur; de anaemie verbeterde echter pas na de 30ste dag.

Pat. kreeg ferrum reductum; op de 66ste dag Hb. 65 %. Het kind is daarna goed opgegroeid, is echter wat traag gebleven, in lichte mate achter bij zijn leeftijdsgenooten. Neurologische afwijkingen zijn noch tijdens de ziekte, noch later aangetoond.

De moeder heeft tusschen 1935 en 1943 3× een miskraam van ± 3 maanden doorgemaakt.

In 1943 werd een kind geboren, dat aanvankelijk heelemaal gezond scheen. Het kind werd aan de borst gevoed. Nadat de moeder het op de 3de levensdag wat „anders” van kleur had gevonden, werd het kind op de 5de dag sterk icterisch. Het kreeg een bloedtransfusie met bloed van de vader. Spoedig bleek het kind geestelijk niet normaal te zijn: het fixeerde nooit iets met de oogen, reageerde nergens op. Stijfheid is niet waargenomen. Toen het 7 maanden oud was, „vatte het kou” en overleed binnen enkele dagen. Obductie is niet verricht.

In 1944 is een kindje doodgeboren, dat er normaal uitzag.

Van deze familie konden alleen de moeder en het 3de kind worden onderzocht.

De moeder was A Rh—,

het kind was A Rh+.

Het bloedserum van de moeder bevatte geen agglutinines en geen incomplete antilichamen.

Toelichting:

Familie, waarin icterus gravis neonatorum voorkwam. Bij het laatste kind trad de icterus pas op de 3de dag in lichte mate, de 5de dag in ernstige mate op. (Late haemolyse door de moedermelk?) Het overleefde de ziekte, doch vertoonde verschijnselen van kernicterus. 2 jaar na de laatste partus werden geen agglutinines in het moederlijk bloedserum aangetoond.

Geval 23. Vi.**Familie-ziektegeschiedenis:**

Vader geb. 1908 gezond.

moeder geb. 1909 gezond.

1ste kind geb. 1937 gezond.

2de kind geb. 1939 was direct na de geboorte licht geel geworden. De icterus nam toe, het kind werd suffer en succombeerde de 5de dag.

3de kind geb. 1940 gezond.

4de kind geb. 1943 gezond.

5de kind geb. 1946 Dit kind is weer icterisch geweest na de geboorte, doch is met behulp van bloedtransfusie (ongeselecteerd t.o.v. de Rh-factor) genezen.

Bloedonderzoek:

Vader O Rh+

moeder A Rh—

4de kind A Rh+

5de kind A Rh+

Het 1ste en 3de kind konden niet worden onderzocht. Het serum van de moeder bevatte (4 maanden post partum) geen agglutinines; de RACE-WIENER-test was echter positief, zoodat de aanwezigheid van een incompleet antilichaam moest worden aangenomen.

Toelichting:

Geval van icterus gravis, waar in het moederlijke bloed een incompleet antilichaam aanwezig was.

Geval 24. Sch.

Moeder geb. 1904 gezond.

Zwangerschappen	1	1924	} gezonde kinderen.
	2	1925	
	3	1928	
	4	1931	dood kind.
	5	1932	miskraam 3 mnd.
	6	1932	miskraam 3 mnd.
	7	1933	doodgeboren, 7 mnd., waterhoofd, dikke buik. Moeder hydramnion.
	8	1934	praematuur kind 8 mnd. Oedemateus, leefde een paar uur.
	9	1937	Doodgeboren 7 mnd. opgezet.
2de man	10	1941	Zwangerschap 7 mnd. Doodgeboren. Niet opgezet.
	11	1945	Zwangerschap 4 à 5 mnd. Doodgeboren. Niet opgezet.
3de man	12	Moeder weer drie maanden grvida.	

Moeder O Rh—

3de man A, waarschijnlijk Rh' (Helaas kon dit destijds niet met zekerheid worden vastgesteld; de erythrocyten gaven met anti-D serum geen agglutinatie, met anti-C + anti-D wel agglutinatie te zien).

Het serum van de moeder vertoonde agglutinatie met Rh₁ en Rh₂ erythrocyten, terwijl Rh— erythrocyten niet geagglutineerd werden; waarschijnlijk bevatte het dus agglutinines van het type anti-D of anti-C + anti-D.

Het agglutinine was slechts in verdunning 1 : 2 werkzaam. Het was ons helaas niet mogelijk het verdere verloop van deze zwangerschap na te gaan.

Toelichting:

Geval van moeder, die reeds vele kinderen, lijdend aan hydrops foetalis had verloren en nu zwanger was van een derde man, die waarschijnlijk tot de subgroep Rh' behoorde. Het moederlijk bloedserum vertoonde echter geen zuiver anti-C agglu-

tinine, zooals bij immunisatie door de Rh'-subgroep zou geschieden, maar een anti-D agglutinine, of hoogstens anti-C + anti-D.

GROEP II:

Ziekten waar de diagnose morbus haemolyticus neonatorum niet of niet met zekerheid kon worden vastgesteld.

v. d. P.

De vader (25 j.) chronische bronchitis (geen tuberculose).

De moeder (21 j.) is gezond.

1ste kind geb. 1945 1ste dag geel, niet intensief, duur 5 dagen. Niet bleek geweest.

Overleed op de leeftijd van 3 maanden aan een voedingsstoornis.

2de kind patiëntje.

Geb.gewicht 2500 gram.

Het zag reeds bij de geboorte licht geel, de 2de dag was het intensief geel geworden en wilde moeilijk drinken.

Bij opname op de 13de dag was het kind nog intensief icterisch, lag stil en wat suffig in het bedje. De huidturgor was goed. Hoofd, hals en thorax vertoonden geen afwijkingen. De lever reikte tot 2 cm onder de ribbenboog, de milt $\frac{1}{2}$ cm.

Bloedonderzoek:

Haemoglobine gehalte 95 %.

Erythrocyten 4.430.000/mm³.

Kleurindex 1,07.

Leucocyten 5800/mm³.

Eosofielen 2 %, basofielen —, staafkernigen 4 %, segmentkernigen 13 %, lymphocyten 76 %, monoccyten 5 %. Anisocytose poikilocytose, polychromasie waren niet aanwezig. Kernhoudende erythrocyten werden evenmin aangetroffen.

Reticulocyten 11 %.

Icterische index groter dan 100.

HIJMANS v/d BERGH in bloedserum: alleen indirect positief.

Prothrombintijd: 20 sec. (KATO en PONCHER), contrôle eveneens 20 sec.

„Cephalin-flocculationtest”: negatief.

Reactie van WASSERMANN: negatief.

Het aantal erythrocyten daalde eenigermate:

19de dag Erythrocyten 4.290.000 per mm³

21ste dag Erythrocyten 3.770.000 per mm³

25ste dag Erythrocyten 3.370.000 per mm³

57ste dag (Polikliniek):

Erythrocyten 3.000.000 per mm³

Het kind was de eerste dagen na opname opvallend stil en was wat suffig.

De 16e dag leek het kind ernstiger ziek en er werd overgegaan tot het toedienen van een plasmatransfusie van 50 cc.

Tevens kreeg het kind een hypodermoclyse van 80 cc. physiol. zoutoplossing.

De volgende dag was het kind wat actiever en daarna is het geleidelijk opgeknapt. De urine bevatte bij binnenkomst urobiline, geen bilirubine en vertoonde overigens geen afwijkingen.

De 21ste dag minder icterisch. De icterische index was toch nog 75.

De 27ste levensdag was de icterus verdwenen. Het kind werd actiever en het kwam in gewicht aan.

De bloedgroepverhoudingen waren:

Vader : AB Rh+ (subgroep Rh₁)

moeder: A Rh+ (subgroep Rh₁)

baby : AB Rh+ (subgroep Rh₁)

Daar het serum c niet meer werkzaam was, konden wij niet nagaan tot welk genotype de vader en moeder behoorden.

DR. RACE te Londen onderzocht voor ons deze erythrocyten op hun genotype en vond dat zoowel de vader, als de moeder en het kind tot het genotype Rh₁rh behoorden. Een Rh-immu-

nisatie is op grond hiervan wel uit te sluiten, terwijl, indien de moeder tot het genotype Rh_1Rh_1 had behoord en de vader Rh_1rh , een analoge verhouding was opgetreden als bij de familie, waarin het St-serum (anti-c) ontstond. Hier was er dus geen sprake van.

Agglutinines werden dan ook niet gevonden, evenmin met RACE-WIENER-test, COOMBS-test en „conglutination-test”, die weer geldrollen-formatie gaf te zien.

Een andere mogelijkheid was een immunisatie door de bloedgroep B, welke de vader en de baby beiden bezaten en de moeder miste. 14 dagen post partum werd de anti-B titer in het moederlijk bloed bepaald en deze bleek 1 : 128, dus niet te hoog.

Daar WIENER's recente publicatie over de univalente α en β antilichamen nog niet bekend was, werd de conglutination-test ten opzichte van B erythrocyten niet verricht. WIENER vond n.l. éénmaal een anti-A agglutinine-titer van 1 : 500, terwijl de conglutinatietest een titer van 1 : 5000 gaf.

Toelichting:

Dit geval is dus niet geheel opgelost. Eenerzijds vertoonde het wel kenmerken van de icterus gravis neonatorum (begin van de icterus op de eerste dag, intensiteit van de icterus, sufheid van het kind, vergroting van lever en milt), anderzijds vertoonde het bloedbeeld slechts weinig aanknoopingspunten voor de ziekte en de bloedgroep-verhoudingen in de familie konden in dit geval geen steun voor de diagnose leveren.

Toch zou dit een voorbeeld kunnen zijn, van den toestand, door HALBRECHT en WIENER *icterus praecox* genoemd.

Bg.

Obstetrische geschiedenis van Mevr. Bg. (geb. 1915):

1942 miskraam 3 maanden.

1944 Na een zwangerschap van 7 maanden werd een kindje geboren van 2000 gram. Op de 4de dag werd het intensief geel. Het kreeg stuipen en overleed op

de 7de dag. Leek eerst goed, maar nadat de icterus was opgetreden, ging het kindje achteruit.

1945 Zwangerschap eindigde na bijna 5 maanden met de geboorte van een goed gevormd kindje.

De reactie van WASSERMANN was bij man en vrouw negatief. Mevr. Bg. en haar echtgenoot waren beiden O Rh+.

In het serum van Mevr. Bg. konden geen agglutinines worden aangetoond. Dat een immunisatie door de Rh-factor aanwezig was, werd hierdoor wel minder waarschijnlijk. Daar het genotype nog niet bepaald kon worden, kon echter een immunisatie door Rh-subgroepen niet worden uitgesloten.

Toelichting:

In een familie, waar éénmaal een abortus, éénmaal een partus immaturus en éénmaal een partus praematurus, met klinisch slechts geringe aanduiding van morbus haemolyticus neonatorum, was voorgekomen, kon Rh-immunisatie niet worden aangetoond.

fam. Mo.

Obstetrische geschiedenis:

Mevrouw M. (geb. 1909) altijd gezond geweest, 1930 miskraam 3 maanden.

Tusschen 1930 en 1944 ongeveer 12× zwanger geweest, telkens slechts durend 6 weken tot 3 maanden, nooit langer.

April 1945 Na bedrust, opium-tabletten en progestine-injecties, een miskraam van 4½ maand.

Begin 1946 vloeide patiënte onregelmatig; gecuretteerd in Februari 1946, doch vloeide ook daarna nog.

Bloedonderzoek:

Mevr. M. A Rh+

Heer M. O Rh+ Agglutinines konden niet worden aangetoond.

Toelichting:

Er zijn dus in dit geval van polyletaliteit geen aanknoopingspunten voor Rh-immunisatie, hoewel door de complexiteit der

Rh-subgroepen, de immunisatie door de Rh-subgroepen niet kan worden uitgesloten. Ook de A of B antigenen kunnen hier geen rol spelen, daar de echtgenoot tot de bloedgroep O behoort.

fam. Mu.

Obstetrische geschiedenis:

Mevr. M. 30 jaar, gezond, sinds 2½ jaar getrouwd.

1944 Zwangerschap van 6½ maand. Kindje heeft drie uur geleefd.

Jan. 1945 miskraam 3 maanden.

Dec. 1945 partus immaturus, 5½ maand. Kindje leefde 1 uur, had huidbloedingen.

Bloedonderzoek:

Mevr. Mu. A Rh+

Heer Mu. O Rh+

In het serum van Mevr. Mu. konden geen agglutinines worden aangetoond.

Toelichting:

In dit geval van meerdere zwangerschappen, die ontijdig eindigden, kon geen immunisatie door Rh of door A en B antigenen worden aangetoond.

Mor

Naar aanleiding van de veronderstelling van GLANZMANN, dat de Rh-immunisatie een rol zou spelen bij het ontstaan van de cysteuze pancreas-fibrose werden de Rh-bloedgroepen onderzocht van een patiëntje Mor, dat in de kliniek verblijf hield en aan deze ziekte leed, benevens van zijn ouders.

Het resultaat van het bloedonderzoek was:

Vader O Rh+

moeder O Rh+

kind O Rh+

In het serum van de moeder, 7 jaar na de laatste zwangerschap, konden geen agglutinines of incomplete antilichamen worden aangetoond.

Toelichting:

In dit geval van familiale pancreas-fibrose kon geen Rh-immunisatie worden aangetoond, al kon immunisatie door Rh-subgroepen niet worden uitgesloten.

Samenvatting eigen onderzoek.

In 24 gevallen, waar de klinische diagnose morbus haemolyticus neonatorum was gesteld, bleek in 23 gevallen de moeder Rh— te zijn, terwijl in alle 24 gevallen de vader Rh+ was.

17× konden vóór of na de partus anti-Rh agglutinines in het serum van de moeder worden aangetoond, steeds van het type anti-D, terwijl in eenige gevallen tevens het anti-C agglutinine aanwezig was. 1× kon alleen het incomplete antilichaam worden aangetoond (na de partus).

1× bevatte het kinderlijk serum eveneens zwakke agglutinines en eenmaal een incompleet antilichaam, dat met de directe COOMBS-test kon worden aangetoond.

Met de „conglutination-test” volgens WIENER trad telkenmale geldrollenvorming of pseudo-agglutinatie op *), zoodat wij ons meestal beperkten tot het toepassen van de RACE-WIENER-test voor het aantoonen der incomplete antilichamen. Slechts nadat het anti-human-globulin serum was verkregen, is hiervoor ook de indirecte COOMBS-test gebruikt.

De voorwerpglas-methode van DIAMOND, werd slechts eenige malen toegepast; de sterke antisera gaven alle een positieve agglutinatie met Rh+ erythrocyten, de zwakkere echter niet, zoodat wij DIAMOND's succes, wat betreft het vinden van antilichamen met zijn methode in 99,8 % der gevallen, niet durven beamen. Het feit echter, dat slechts zoo weinig onderzoekers de methode van DIAMOND volgen en alleen met behulp van zeer sterke bekende antisera, van erythrocyten onderzoeken of ze Rh+ of Rh— zijn, wijst er wel op, dat ook andere onderzoekers de methode van DIAMOND, waarvan de techniek toch verreweg het eenvoudigst is, niet als ideaal beschouwen.

*) Ook CAPPELL 222) vermeldt het optreden van geldrollen bij WIENER's test.

Omtrent de ziektegevallen kan verder nog worden opgemerkt:

De gevallen 1 en 21 vertoonen geen toeneming in de ernst van de ziekte met de toename van het aantal zwangerschappen. Bij de gevallen 2 en 13 verliep de ziekte doodelijk, ondanks een opgewekte partus arte praematurus (in geval 13 zelfs $2\times$), terwijl in ditzelfde geval van de volgende kinderen, waarvan de spontane geboorte afgewacht werd, 4 van de 6 in leven bleven. In geval 6 was éénmaal het kind, door middel van kunstmatige vroeggeboorte ter wereld gekomen, geheel gezond, doch het bleek Rh— te zijn, en éénmaal is het slechts zeer weinig geel geweest en snel opgeknapt. Ook dit kind bleek Rh— te zijn. Men ziet hieruit de moeilijke beoordeeling van het nut van de partus arte praematurus bij deze ziekte-toestanden.

In de gevallen 4 en 22 traden de gevolgen der haemolyse pas laat aan het licht: in het 1ste geval nog een sterke daling van het haemoglobine-gehalte op de 11de dag; in het 2de geval trad de icterus pas duidelijk naar voren op de 5de dag. Beide kinderen werden geboren vóórdat met de mogelijkheid van Rh-agglutinines in moederlijk bloedserum en in moedermelk kon worden rekening gehouden. Beide kinderen kregen echter borstvoeding en mogelijk berustte deze late haemolyse dus op de invloed van agglutinines uit de moedermelk. Het bewijs hiervan is echter geenszins geleverd.

De families genoemd onder 1, 6, 10 en 13, vertoonden gevallen van icterus gravis neonatorum en van hydrops foetalis in één gezin.

In de families genoemd onder 13, 16 en 21 kwamen kinderen voor, die verschijnselen van kernicterus vertoonden geruimen tijd na de geboorte, terwijl tijdens de eigenlijke ziekteperiode geen neurologische verschijnselen bestonden; dit laatste dus in tegenstelling tot het laatste kindje in familie 13, dat onder verschijnselen van kernicterus stierf.

In geval 15 werden anti-Rh agglutinines opvallend lange tijd (n.l. 3 jaar) na de laatste partus aangetoond.

In familie 12 vertoonde pas het 7de kind mogelijke verschijnselen (bloedingen), die in verband met de latere ziektegevallen

in deze familie op morbus haemolyticus kunnen wijzen. In familie 17 vertoonde pas het 5de kind verschijnselen van icterus gravis neonatorum.

Geval 18 was de familie, waarvan de moeder Rh+ was, en wel is waar verschilde in Rh-subgroep van de eveneens Rh+ vader, doch waarbij Rh-immunisatie niet was aan te toonen.

Eén geval werd waargenomen, waarin klinisch een beeld aanwezig was, dat sterk op icterus gravis neonatorum geleek, doch een mild verloop had. Het zou gerekend kunnen worden tot het door HALBRECHT en WIENER genoemde ziektebeeld van de icterus praecox. Op grond van de gelijkheid der Rh-genotypes van de beide ouders kon Rh-immunisatie worden uitgesloten. De ouders verschilden wel in bloedgroep, volgens het ABO-systeem. Voor immunisatie door de antigenen A en B konden echter in het moederlijk bloedserum evenmin aanknoopingspunten worden gevonden.

In 3 gevallen van polyletaliteit in de zwangerschap kon geen Rh immunisatie worden aangetoond en evenmin immunisatie door de A of B antigenen. In één geval van familiale pancreas-fibrose kon eveneens geen Rh-immunisatie worden aangetoond.

HOOFDSTUK XI

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Getracht werd door bestudeering van de moderne literatuur en door eigen waarnemingen een inzicht te verkrijgen in de verschillende problemen, waarmede men bij het onderzoek van de Rh-bloedgroepen en bij de morbus haemolyticus neonatorum nog te kampen heeft.

In hoofdstuk I werden de verschillende onderzoeken besproken, welke leidden tot de theorie van de Rh-immunisatie als oorzaak van de morbus haemolyticus neonatorum.

Hoofdstuk II werd gewijd aan de bespreking van de Rh-bloedgroepen. Door het vinden van antisera met verschillende eigenschappen werd de complexiteit van de Rh-bloedgroep ontdekt; de onderscheiding in de subgroepen kwam tot stand. Om de verschillende reacties van antisera en antigenen te verklaren, stelde FISHER de theorie op, dat elk der Rh-genen (de dragers der erfelijke eigenschappen), zou bestaan uit 3 componenten, zgn. „elementaire genen”, elk afkomstig van een paar allelomorphe genen, n.l. C en c, D en d, E en e. FISHER kon met behulp van deze theorie de reacties van het later gevonden serum anti-e, evenals de reacties van de later gevonden subgroep Rh_z, met juistheid voorspellen. Het serum anti-d en de subgroep Rh_y, eveneens door FISHER voorspeld, zijn tot dusverre nog niet waargenomen.

Het bleek, dat het overgrote meerendeel der gevonden antisera het agglutinine anti-D bevatte. De component D moest dus voor het optreden van immunisatie tijdens de zwangerschap of na bloedtransfusies belangrijker zijn, dan bijv. de componenten C, c of d, welke in frequentie van voorkomen

slechts weinig met de component D verschillen. Wat betreft de erfelijke eigenschappen der Rh-genen, zagen wij dat men thans niet meer kan spreken van dominant overerven van één der Rh-genen of van één der componenten hiervan. Men moet echter wel aannemen dat er tusschen de componenten en dus ook tusschen de Rh-subgroepen, welke uit deze componenten zijn opgebouwd, verschillen in antigene werking bestaan. Uit de genoemde waarneming, dat het anti-D agglutinine het meest frequent voorkomt, wordt dan ook de conclusie getrokken, dat de component D de sterkste antigene werkzaamheid bezit. Hierdoor is het feit te verklaren, dat immunisatie meestal veroorzaakt wordt door die subgroepen, welke de component D bezitten, n.l. Rh₁, Rh₂, Rh₀ (alleen bij negers een belangrijke frequentie bezittend) en Rh_z subgroep (onbelangrijk door zeldzaamheid), terwijl de moeder of de patiënt, welke geïmmuniseerd is, deze component D mist. Van de subgroepen, welke de component D missen, is, volgens de frequentie van het voorkomen, de subgroep rh verreweg de belangrijkste.

Het 85 % anti-D serum is dus het belangrijkste antiserum. Niet alleen is het het meest voorkomende serum, doch met behulp ervan kan men het belangrijkste Rh-antigeen aantoonen: de component D van de zgn. Rh positieve subgroepen Rh₁ en Rh₂ (en ook van Rh₀ en Rh_z), welke bijna steeds de oorzaak zijn van de immunisatie van een Rh negatieve patiënt of moeder.

De onderscheiding Rh+ en Rh— heeft dus nog steeds waarde, ondanks de ontdekking der talrijke subgroepen. Met de benaming Rh+ worden de erythrocyten aangegeven, welke de dragers zijn van het *belangrijkste Rh-antigeen*; met Rh— de erythrocyten, welke dit antigeen missen; de drager van deze laatste staat in gevallen van parenterale toediening van dit antigeen bloot aan immunisatie en kan hierop met vorming van antilichamen reageeren.

Het bovenstaande is voor den klinicus zeer belangrijk. Deze zal, wegens het zeldzame voorkomen der andere anti-Rh sera, ook in de toekomst waarschijnlijk niet hierover kunnen beschikken. Wel echter zal hij het meest frequent voorkomende anti-D serum kunnen bezitten. Met dit laatste serum kan hij

donor en patiënt in gevallen van bloedtransfusies, of vader, moeder en kind in gevallen van morbus haemolyticus neonatorum, onderzoeken en aldus aantoonen of deze Rh+ of Rh— zijn. Hiernaar kan hij dan zijn handelwijze regelen (het geven van Rh— bloed aan een Rh— patiënt, of Rh— bloed in gevallen van morbus haemolyticus neonatorum). Wij zagen reeds dat bij de beide categorieën in ruim 90 % der gevallen, de vader of donor Rh+ was en de moeder of patiënt Rh—. Bij afwijkende bevindingen en ter bepaling van de structuur der bij patiënt of moeder waargenomen agglutinines, kan dan de seroloog alle hem ter beschikking staande antisera en erythrocyten, welke tot de verschillende subgroepen behooren, benutten om tot een zoo juist mogelijk inzicht, resp. in het genotype van de te onderzoeken erythrocyten en in de structuur der te onderzoeken antisera komen. Zoo zal het dus, ondanks de steeds verder voortschrijdende differentiatie in subgroepen, in klinieken mogelijk zijn de Rh-verhoudingen te bepalen en het optreden van reacties na herhaalde bloedtransfusies en post-partum in ruim 90 % der gevallen tegen te gaan, al zal het ideaal van het voorkomen van alle reacties na bloedtransfusies, niet geheel bereikt kunnen worden.

In hoofdstuk III werden de waarnemingen van WIENER, RACE en DIAMOND vermeld, welke leidden tot de ontdekking der incomplete antilichamen of „blocking antibodies”.

Over de structuur dezer incomplete antilichamen verkeert men nog in het onzekere, slechts heeft WIENER verondersteld, dat de incomplete antilichamen univalent zouden zijn en de echte agglutinines bivalent. WIENER werkte zijn „conglutination-test” uit, welke berustte op het gebruik van serum in plaats van physiol. zoutoplossing als suspensie-vloeistof voor de erythrocyten en voor de verdunning der antisera. De „slide-test” van DIAMOND, waarbij, evenals bij de tests voor de A B O bloedgroepen, eventueel opgetreden agglutinaties op het voorwerpglas binnen enkele minuten kan worden afgelezen, bleek op hetzelfde beginsel te berusten.

Het belang van deze ontdekkingen was, dat in een aantal gevallen waar in de sera van patiënten of van moeders van

kinderen, die aan morbus haemolyticus neonatorum leden, geen anti-Rh agglutinines aanwezig waren, toch langs indirecten weg de immunisatie kon worden aangetoond. De door COOMBS, MOURANT en RACE toegepaste „COOMBS-test” is zelfs waarschijnlijk van nog verder reikende beteekenis, daar ze zich niet zou beperken tot het aantonen van een Rh-antigeen-antilichaamreactie, maar hiermede ook andere antigeen-antilichaamreacties zouden kunnen worden aangetoond (bijv. zou dit bij de verworven haemolytische icterus het geval zijn). Indien dit juist blijkt te zijn, is hiermede weer een belangrijke vooruitgang verkregen in de diagnostiek van andere ziekten dan de morbus haemolyticus neonatorum.

In hoofdstuk IV werden allereerst de tot de morbus haemolyticus neonatorum behorende ziektebeelden behandeld, van klinisch en pathologisch-anatomisch standpunt beschouwd. Daarna werd getracht de verschijnselen van de ziekte in verband te brengen met de nieuwe inzichten omtrent de pathogenese. Hoewel aan de juistheid van de immunisatie-theorie wel niemand meer twijfelt, zijn nog talrijke problemen, betreffende de pathogenese en het verloop van de ziekte, onopgelost.

Hiervan kunnen worden genoemd:

1) - op welke wijze verkrijgt het foetale antigeen toegang tot de moederlijke circulatie.

2) - de sterke toename van de ernst van de ziekte na de geboorte.

3) - de verscheidenheid der ziektebeelden terwijl een gemeenschappelijke oorzaak aanwezig is.

4) - de afwezigheid van het verband tusschen de sterkte der agglutinines in het moederlijk bloed en de ernst van de ziekte bij het kind.

5) - de lage frequentie van de ziektebeelden, evenals die van reacties na bloedtransfusies, gezien de mogelijkheid tot het ontstaan ervan.

6) - de zeldzaamheid van de immunisatie door de A en B antigenen, welke toch veel sterker antigeen werkzaam zijn, dan de Rh-antigenen (hierbij het probleem der „secretors” en „non-secretors”).

7) - het af en toe voorkomen van agglutinines bij de moeder, terwijl het kind gezond is.

8) - het voorkomen van verschijnselen van zwangerschaps-intoxicatie bij de moeder, dat vrijwel tot de gevallen van hydrops foetalis is beperkt.

9) - het vraagstuk van de aanwezigheid tijdens het intra-uterine leven van stoffen, welke de haemolyse zouden remmen.

10) - het vraagstuk of de aanwezigheid van agglutinines in moedermelk een schadelijke invloed uitoefent op het kind.

De verschillende opvattingen over deze problemen werden besproken.

Hoofdstuk V behandelde de therapie van de morbus haemolyticus neonatorum. Hierbij werd in gevallen, waar de anaemie op den voorgrond trad, aan het toedienen van Rh negatief bloed de voorkeur boven Rh positief bloed gegeven, terwijl in gevallen welke zonder anaemie verlopen, zoowel plasma-transfusies als bloedtransfusies kunnen worden toegediend, terwijl ook extra toediening van vocht (NaCl 0,9 % of Ringersche opl.) van gunstige invloed is. Andere middelen welke door eenige onderzoekers worden aanbevolen en een anti-haemolytische werking zouden uitoefenen (cholesterol, menformon) werden genoemd. Deze middelen zijn echter nog niet algemeen genoeg toegepast om een definitief oordeel erover te kunnen vellen.

Over het opwekken van kunstmatige vroeggeboorte en het tijdstip hiervan, zijn de meeningen nog verdeeld en slechts samenbundeling van alle gunstige en ongunstige ervaringen zal het mogelijk maken de voor- en nadeelen van de toepassing hiervan te beoordeelen. De theoretische voor- en nadeelen maken een beslissing over de te volgen handelwijze nog moeilijk. Wij raadden aan in het meerendeel der gevallen de spontane geboorte af te wachten. Zoolang echter de vragen, in welke mate het te vroeg geboren kind reeds door de ziekte is aangetast en in hoeverre het vermeende lichtere verloop van de ziekte tegen het bezwaar van de verminderde levenskansen van het vroeggeboren kind opweegt, niet zijn opgelost,

kan een definitieve gedragslijn niet worden aanbevolen. Het toedienen van moedermelk van de eigen moeder, wordt, zolang niet duidelijk is bewezen dat de agglutinines hieruit niet in de kinderlijke circulatie terecht komen, afgeraden, althans gedurende de eerste 2 à 3 levensweken.

De prophylaxis van de morbus haemolyticus neonatorum, in hetzelfde hoofdstuk besproken, verkeert nog geheel in het experimenteele stadium. De onderzoekingen van HOMBURGER en CALVIN werden hierbij genoemd.

De hoofdstukken VI, VII en VIII betreffen vraagstukken, nauw met de Rh-bloedgroepen en de morbus haemolyticus neonatorum verband houdend, doch buiten het eigenlijke onderwerp van dit geschrift vallend.

In hoofdstuk VI wordt het verband tusschen reacties na bloedtransfusies optredend en de Rh-immunisatie besproken.

Hoofdstuk VII behandelt de vraag van de mogelijke samenhang tusschen polyletaliteit en Rh-immunisatie. Deze samenhang werd door de meeste onderzoekers ontkend. Drie onderzochte eigen gevallen gaven eveneens geen aanknoopingspunten hiervoor te zien, evenmin als voor immunisatie door de bloedgroep-antigenen A of B.

In hoofdstuk VIII worden de overige ziekten besproken, waarbij tot dusverre door eenige onderzoekers ook de samenhang met de Rh-immunisatie is verondersteld. Dit betrof gevallen van hepato-splénomegalie en de familiale pancreas-fibrose. Deze mededeelingen zijn op zichzelf weinig overtuigend. Bij een familie waarin familiale pancreas-fibrose voorkwam, konden wij deze Rh-immunisatie als aetiologische factor niet bevestigen.

De resultaten van het eigen onderzoek werden reeds aan het eind van het betreffende hoofdstuk X samengevat.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

With a view to gaining a better insight in the various problems pertaining to the Rh bloodgroups and the hemolytic disease of the newborn, modern literature on this subject was studied and a few observations were made on clinical and serological material.

In Chapter I the various investigations were discussed, which finally led to the theory of Rh-immunisation as the cause of hemolytic disease of the newborn.

Chapter II deals with the discussion of Rh-bloodgroups.

The finding of antisera with different properties led to the discovery of the numerous Rh-subgroups. In order to explain the different reactions of antisera and antigenes, FISHER postulated, that each of the Rh genes (carriers of the hereditary properties) consisted of 3 components, so called „elementary genes”, each derived from a pair of allelomorphic genes, that is C and c, D and d, E and e. With the aid of this theory, FISHER was able to predict correctly the reactions of the anti-e serum and the subgroup Rh_z which were both found subsequently.

The anti-d serum and the subgroup Rh_y, also predicted by FISHER, have not been found so far.

It appeared, that the majority of the antisera contained anti-D agglutinine. It therefore follows, that for inducing immunisation during pregnancy and after bloodtransfusions the component D is far more important than for instance component C, c, or d, which as far as frequency is concerned, differ but little from component D. As for the hereditary properties of the Rh genes, it is no longer possible to speak of dominant heredity of one of the Rh genes or of one of its components. But it is safe to suppose, that between those components, and

therefore also between the Rh subgroups, differences exist as to antigenic capacity.

The high frequency with which the anti-D agglutinine was found, led to the conclusion that component D has the strongest antigenic activity. This explains the fact that immunisation is most often caused by those subgroups, which contain factor D, that is Rh₁, Rh₂, Rh₀ (only attaining any importance in negroes) and the rare Rh_z (unimportant because of its rarity), whereas in the mother or the patient, being immunised, this component D is lacking.

Of the subgroups, lacking in component D, subgroup rh is by far the most important on account of its frequent occurrence.

So, the 85 % anti-D serum is the most important antiserum. It is not only the most frequent serum, but also with the aid of this serum it is possible to demonstrate the presence of the most important Rh antigene: the component D in the so-called Rh positive subgroups Rh₁ and Rh₂ and also of Rh₀ and Rh_z.

In spite of the discovery of the numerous subgroups, distinguishing between Rh+ and Rh— still has its value. Rh+ are those erythrocytes that carry the most important antigene, in the Rh— erythrocytes this antigene is missing.

The person with Rh— erythrocytes is exposed to immunisation in case of parenteral administration of this antigene and may react by forming antibodies.

The foregoing is of great importance for the clinician. Because of their scarcity he will probably not be in possession of the other anti-Rh sera, even in future, but he will be able to use the most frequent anti-D serum. With this serum he may test donor and patient, or father, mother and child in case of hemolytic disease of the newborn, and in this way he is able to find out whether they are Rh+ or Rh—. He will act accordingly (give Rh— blood to a Rh— patient or Rh— blood in cases of hemolytic disease of the newborn. We saw already, that in both categories in more than 90 % of all cases the donor or father is Rh+ and the patient or the mother Rh—. If the findings are at variance, or in order to determine the structure of those agglutinines found in patient or mother; the serologist may use the antisera and erythro-

cytes belonging to the various subgroups at his disposition, to gain the most correct insight in the genotype of the erythrocytes to be tested, and the structure of the antisera respectively. In this way, in spite of the ever progressing differentiation in subgroups, it will be possible in the clinical laboratory to investigate the Rh factor and to prevent reactions following repeated transfusions and post partum in 90 % of all cases, even if the ideal state, the prevention of all untoward reactions after transfusions, is not attained.

In Chapter III the observations of WIENER, RACE and DIAMOND are mentioned, which led to the discovery of the incomplete or blocking antibodies.

The structure of these incomplete antibodies is not yet known; WIENER is of opinion that the incomplete antibodies are univalent, whereas the agglutinines proper are bivalent. WIENER elaborated his conglutination-test, using serum in stead of normal saline in diluting the antisera. DIAMOND's slide-test, founded on the same principle, enables us, just as in testing for A, B and O bloodgroups, to read the eventual agglutination within a few minutes on the slide.

The significance of these discoveries is lying in the fact, that by them it was possible to demonstrate immunisation, in a number of cases, where in the serum of the patient or of the mother of a child suffering from hemolytic disease of the newborn, no anti-Rh agglutinines could be found. The COOMBS-test as used by COOMBS, MOURANT and RACE is probably of further reaching importance, as it is not confined to the demonstration of Rh-antigene-antibody-reaction, but may show up other antigene-antibody-reactions. (for instance in acquired hemolytic jaundice). If this proves to be correct, important progress is made in the diagnosis of diseases other than hemolytic disease of the newborn.

In Chapter IV the clinical pictures belonging to the hemolytic disease of the newborn, viewed from the clinical and pathological side, are discussed. After that an attempt is made to relate the symptoms of the disease with the new views on its pathogenesis. Although nobody any longer doubts the correctness of the immunisation-theory, numerous problems, concer-

ning pathogenesis and clinical course await explanation.

The following may be mentioned:

1) in which way does the fetal antigene enter the maternal circulation.

2) the rapidly increasing severity of the illness after birth.

3) the diversity of the clinical picture, while a common underlying cause is present.

4) the absence of any relationship between the potency of the agglutinines in the maternal blood and the severity of the disease in the child.

5) the low frequency of the disease, also of the reactions after bloodtransfusions, considering the possibilities of their development.

6) the infrequency of immunisation by the A and B antigenes which have a much stronger antigenic activity, than the Rh antigenes (touching the problem of secretors and non-secretors).

7) the presence of agglutinines in the mother, while the child is entirely well.

8) the occurrence of symptoms of pregnancy-intoxication, practically limited to the cases of hydrops foetalis.

9) the problem of the presence of substances, inhibiting hemolysis, during intra-uterine life.

10) the problem, whether or not agglutinines in breastmilk have a dileterious effect on the child.

The different opinions on these problems are discussed.

Chapter V deals with the therapy of hemolytic disease of the newborn. In cases with marked anemia, the administration of Rh negative blood was preferred to that of Rh positive blood, whereas in cases without anemia, either plasma or bloodtransfusions may be given, and an extra-supply of fluid (normal saline or Ringer's solution), intravenously or subcutaneously is helpful. Other remedies, recommended by some investigators, and having an antihemolytic activity (cholesterol, menformon) are mentioned. These remedies have not been widely enough used, to make a final opinion possible.

On the subject of artificial premature birth and the most favourable moment to induce it, the opinions are still divided,

and only the collection of all favourable and unfavourable experiences will make it possible to evaluate the advantages and disadvantages of this method. The theoretical advantages and disadvantages impede the arrival at a conclusion as to the method to be followed. We advised to await spontaneous birth in the majority of cases.

But as long as questions, concerning the degree of involvement of the premature infant, and about the probably lighter course of the disease being counterbalanced by the lowered chances of life for the premature infant, are not answered satisfactorily, a definite course of action cannot be recommended.

The administration of milk of the child's own mother is advised against, at least for the first 2 or 3 weeks, as long as it is not definitely proved, that the agglutinines contained in it, do not arrive in the infantal circulation.

Prophylaxis of the hemolytic disease of the newborn, discussed in the same chapter, is still in the experimental phase.

The work of HOMBURGER and CALVIN is mentioned here.

Chapter VI, VII and VIII deal with problems, closely concerning Rh bloodgroups and hemolytic disease of the newborn, but outside the real subject of this publication.

In Chapter VI the relation between reactions after blood-transfusions and Rh immunisation is discussed.

Chapter VII deals with the problem of a possible connection between polyfetality and Rh immunisation. The existence of this connection is denied by most workers in this field. Three cases of the writer's own material investigated on this account were negative in this respect, also as to the immunisation by bloodgroups-antigenes A and B.

In Chapter VIII all those diseases are discussed which according to some investigators had a connection with the Rh immunisation. This includes cases of hepato-splenomegaly and familial pancreas-fibrosis. These communications are very little convincing. In one family, showing pancreas-fibrosis, it was impossible to ascertain the Rh immunisation as etiological factor.

The results of the writer's own investigations were summarised at the end of Chapter X.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Nous avons essayé par l'étude de la littérature moderne et par nos propres observations d'acquérir une vue dans les différents problèmes, avec lesquels nous avons encore à faire concernant la recherche des groupes sanguins et de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Dans le chapitre I nous avons traité des différentes recherches, lesquelles conduisent à la théorie de l'immunisation Rh comme cause de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Le chapitre II fut consacré à la discussion des groupes sanguins Rh. En trouvant des anti-sérums avec des propriétés différentes on a découvert la complexité du groupe sanguin Rh, qui se compose de plusieurs sous-groupes. Pour expliquer les différentes réactions des antisérums et des antigènes, FISHER émit la théorie que chacun des gènes Rh (les porteurs des propriétés héréditaires) se composerait de trois composants, les soi-disants gènes élémentaires, chacun provenant d'une paire de gène allélomorphes, c'est à dire C et c, D et d, E et e. FISHER put prédire avec exactitude à l'aide de cette théorie les réactions du sérum anti-e trouvé plus tard ainsi que les réactions du sous-groupe Rh_z découvert dans la suite. Le sérum anti-d et le sous-groupe Rh_y, également prédits par FISHER, n'ont pas encore été observé jusqu'à présent.

Il parut, que la majeure partie des antisérums trouvés contenaient l'agglutinine anti-D. Le composant D devait donc être plus important pour la présence de l'immunisation pendant la grossesse ou après des transfusions de sang que par exemple les composants C, c ou d, lesquels ne diffèrent que fort peu quant à leur fréquence de présence du composant D. En ce qui concerne les propriétés héréditaires des gènes Rh, nous avons vu que l'on ne peut plus parler à présent de domination

de l'un des gènes Rh ou d'un de leurs composants. Il nous faut cependant bien admettre, qu'il y a des différences dans l'action antigénique entre les composants et donc aussi entre les sous-groupes Rh, lesquels sont formés de ces composants. Aussi on tira la conclusion de l'observation citée que l'agglutinine anti-D se trouve le plus souvent, que le composant D possède l'activité antigène la plus forte. Par cela il nous est possible d'expliquer le fait que l'immunisation est le plus souvent provoqué par ces sous-groupes-là qui possèdent le composant D, à savoir Rh₁, Rh₂, Rh₀ (ayant seulement chez les nègres une fréquence importante) et Rh₂, (peu important par sa rareté) tandis que la mère ou le patient, qui est immunisé n'ont pas ce composant D.

Parmis les sous-groupes où le composant D manque, le plus important par ordre de fréquence de présentation est le sous-groupe rh. Le sérum 85 % anti-D est donc l'antisérum le plus important. C'est non seulement le sérum le plus fréquent, mais grâce à lui on peut démontrer la présence de l'antigène-Rh le plus important: le composant D des soi-disants sous-groupes Rh positifs, Rh₁ et Rh₂ et aussi de Rh₀ et Rh₂, lesquels sont presque toujours la cause de l'immunisation d'un patient ou d'une mère Rh négatif. La différenciation entre Rh+ et Rh— a donc toujours sa valeur, malgré la découverte des nombreux sous-groupes. Par le dénomination Rh+ nous indiquons les érythrocytes, qui sont les porteurs de l'antigène Rh le plus important, par Rh— les érythrocytes qui n'ont pas cet antigène; le porteur de ces derniers est exposé en cas d'administration parentérale de cet antigène à l'immunisation et peut réagir là-dessus par la formation d'anticorps.

Ce qui précède est important pour le clinicien. Celui-ci ne pourra probablement pas disposer, non plus dans l'avenir, des autres sérums anti-Rh à cause de leur rare présence. Par contre il pourra posséder le sérum anti-D, le plus fréquent. A l'aide de ce dernier sérum il peut examiner le donneur et le patient dans les cas de transfusion de sang, ou le père, le mère et l'enfant dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né, et ainsi démontrer s'ils sont Rh+ ou Rh—. D'après cela il pourra alors régler sa manière d'agir (l'admini-

stration de sang Rh— à un patient Rh—, ou de sang Rh— dans les cas de maladie hémolytique du nouveau-né). Nous avons déjà vu que chez les deux catégories dans plus de 90 % des cas, le père ou le donneur était Rh+ et la mère ou le patient Rh—. S'il trouve des résultats déviants et pour la définition de la structure des agglutinines observées chez le patient ou la mère, le sérologiste peut alors utiliser tous les antisérums et érythrocytes appartenant aux divers sous-groupes et se trouvant à sa disposition, pour aboutir à une vue aussi exacte que possible à savoir dans le génotype des érythrocytes à examiner et dans la structure des sérums à examiner.

Ainsi il sera donc possible dans les cliniques, malgré la différenciation progressive en sous-groupes, de définir les rapports Rh et l'on pourra prévenir dans plus de 90 % des cas les réactions après les transfusions de sang répétées et post partum, quoique l'on ne pourra pas atteindre entièrement l'idéal qui consiste à prévenir toutes les réactions après des transfusions de sang.

Dans le chapitre III nous avons mentionné les observations de WIENER, RACE et DIAMOND, lesquelles ont conduites à la découverte des anticorps incomplets ou „blocking antibodies”.

Nous sommes encore dans l'incertitude quant à la structure de ces anticorps incomplets. WIENER a seulement supposé que les anticorps incomplets seraient univalents et les vraies agglutinines bivalentes. WIENER développa son „conglutination test”, lequel était basé sur l'emploi de sérum au lieu d'une solution de sel physiologique pour délayer les antisérums. Le „Slide-test”, de DIAMOND chez lequel, de même que pour les tests pour les groupes sanguins A, B, O, une agglutination survenue éventuellement, peut être constatée en quelques minutes sur le porte-objet, parut être basé sur le même principe.

L'importance de ces découvertes était que dans un certain nombre de cas, dans lesquels le sérum de patients ou de mères d'enfants qui souffraient de la maladie hémolytique du nouveau-né, ne contenait pas d'agglutinines Rh, on a quand même pu démontrer par voie indirecte l'immunisation.

Le „Coombstest” appliqué par COOMBS, MOURANT et RACE

est même probablement d'une signification encore plus étendue puisqu'il ne se bornerait à la démonstration d'une réaction Rh-antigène-anticorps, mais grâce à lui on pourrait aussi démontrer d'autres réactions antigène-anticorps (ceci serait par exemple le cas pour l'ictère hémolytique acquis). Si cela paraît être exact, un important progrès serait acquis par ce fait dans le diagnostic d'autres maladies que la maladie hémolytique du nouveau-né.

Dans le chapitre IV on a traité en premier lieu le tableau clinique appartenant à la maladie hémolytique du nouveau-né du point de vue clinique et pathologique. Ensuite on a essayé de rapprocher les symptômes de la maladie des nouvelles vues concernant le pathogénèse. Quoique plus personne ne doute de l'exactitude de la théorie de l'immunisation, de nombreux problèmes touchant la pathogénèse et le cours de la maladie demeurent sans solution. De ceux-ci nous pouvons citer:

1) de quelle façon l'antigène foetal acquiert-il accès à la circulation maternelle?

2) le fort accroissement de la gravité de la maladie après la naissance.

3) la variété des tableaux cliniques là où il y a une cause commune.

4) le manque d'un rapport entre la puissance des agglutinines dans le sang maternel et la gravité de la maladie chez l'enfant.

5) la basse fréquence des tableaux cliniques, de même que les réactions après transfusion de sang, vu la possibilité pour leur génèse.

6) la rareté de l'immunisation par les antigènes A et B, lesquels sont quand même antigéniquement beaucoup plus actifs que les antigènes Rh (avec ceci le problème des „secre-tors” et „non-secre-tors”).

7) la présence de temps à autre chez la mère d'agglutinines alors que l'enfant est en bonne santé.

8) la présence de phénomènes d'intoxication gravidique chez la mère, ce qui est presque réduit aux cas de hydrops foetalis.

9) le problème de la présence pendant la vie intra-utérine de substances qui freineraient l'hémolyse.

10) le problème de savoir si la présence d'agglutinines dans le lait maternel exerce une influence nuisible sur l'enfant.

Les différentes opinions concernant ces problèmes sont traitées.

Le chapitre V a traité la thérapie de la maladie hémolytique du nouveau-né. Dans les cas où l'anémie prévalait, on a donné la préférence à l'administration de sang Rh négatif au sang Rh positif, tandis que dans les cas qui se développent sans anémie on peut administrer aussi bien des transfusions de plasma que des transfusions de sang, tandis que l'administration par surcroît de liquide (eau physiologique ou solution de RINGER) intraveineuse ou sous-cutanée a une influence favorable. D'autres remèdes recommandés par certains expérimentateurs et qui exerceraient une action antihémolytique (cholestérol, menformon) ont été cités. Ces remèdes ne sont cependant pas encore appliqués assez généralement pour pouvoir émettre à leur sujet un jugement définitif. En ce qui concerne la provocation d'une naissance précoce artificielle et le moment de celle-ci, les opinions sont encore partagées et seulement la réunion de toutes les expériences favorables et défavorables rendra possible de juger des avantages et des désavantages de l'application de cette méthode. Les avantages et désavantages théoriques rendent une décision sur la manière d'agir encore difficile. Nous conseillons dans la plupart des cas d'attendre la naissance spontanée. Aussi longtemps cependant que la question, dans quelle mesure l'enfant né avant terme est déjà quand-même atteint de la maladie et dans quelle mesure le cours prétendu moins grave de la maladie contrebalance l'inconvénient des chances amoindries pour la vie, n'est pas résolue, une ligne de conduite définitive ne peut pas être recommandée. L'administration de lait maternel de la propre mère est à déconseiller, aussi longtemps que l'on n'a pas clairement prouvé que les agglutinines de celui-ci ne rentrent pas dans la circulation de l'enfant, au moins pendant les 2 à 3 premières semaines de la vie. La prophylaxie de la maladie hémolytique du nouveau-né dans le même chapitre,

se trouve encore entièrement dans la phase expérimentale. On a cité à cette occasion les recherches de HAMBURGER et de CALVIN.

Les chapitres VI, VII et VIII concernent des problèmes en relation étroite avec les groupes sanguins Rh et la maladie hémolytique du nouveau-né, mais qui sont en dehors du sujet propre de cet écrit.

Dans le chapitre VI on traite de la relation entre les réactions se présentant après les transfusions de sang et l'immunisation Rh.

Le chapitre VII traite de la question d'une connexion possible entre la polylétalité et l'immunisation Rh. Cette connexion fut niée par la plupart des expérimentateurs. Trois de nos propres cas ne donnèrent pas non plus de point de liaison pour cela; non moins que pour l'immunisation par les antigènes des groupes sanguins A ou B.

Dans le chapitre VIII on traite les autres maladies, chez lesquelles jusqu'à présent certains chercheurs ont aussi supposé une connexion avec l'immunité Rh. Ceci concernait des cas d'hépto-splénomégalie et la fibrose pancréatique familiale. Ces communications sont par elles-mêmes peu convaincantes. Chez une famille où se trouvait une fibrose pancréatique familiale nous n'avons pas pu confirmer cette immunisation Rh comme facteur étiologique.

Les résultats de nos propres recherches ont déjà été réunis à la fin du chapitre X.

LITERATUUR

- 1 - 1932 A. F. ABT, Am. J. Dis. Children, 43 : 337.
- 2 - 1935 K. H. ABBOTT, F. F. ABBOT, Am. J. Dis. Children, 49 : 724.
- 3 - 1926 W. M. ALLEN, Bull. Johns Hopkins Hosp., 38 : 217.
- 4 - 1935 H. S. ANDREWS, A. J. MILLER, Am. J. Dis. Ch., 50 : 673.
- 5 - 1937 M. ASTRACHAN, Am. J. Dis. Ch., 53 : 137.
- 6 - 1945 H. S. BAAR, Nature, 155 : 789.
- 7 - 1937 A. BIEMOND en S. v. CREVELD, Archives of Dis. in Childhood, 12 : 173.
- 199 - 1944 K. D. BLACKFAN en L. K. DIAMOND, Atlas of the Blood in Children.
- 8 - 1943 K. E. BOORMAN, B. E. DODD, J. of Path. and Bact., 55 : 329.
- 9 - 1945 K. E. BOORMAN, B. E. DODD, P. L. MOLLISON, Brit. Med. Journal, 535 en 569.
- 198 - 1944 K. E. BOORMAN, B. E. DODD, P. L. MOLLISON, J. Obst. and Gyn. Brit. Emp., 51 : 1.
- 216 - 1946 BOORMAN, DODD, J. F. LOUTIT, Lancet, I : 812.
- 10 - 1944 B. BROMAN, Acta Paediatrica, 31 suppl. II.
- 12 - 1931 W. L. BUHRMAN en H. N. SANFORD, Am. J. Dis. Ch. 41 : 225.
- 13 - 1941 L. BURNHAM, Am. J. Obst. & Gyn. 42 : 389.
- 14 - 1942 L. BURNHAM, Am. J. Obst. & Gyn. 44 : 920.
- 212 - 1946 SH. CALLENDER en R. R. RACE, Annals of Eugenics 13 : 102.
- 15 - 1946 SH. CALLENDER—Z. V. PAYKOÇ, Brit. Med. J. 26 Januari.
- 16 - 1945 SH. CALLENDER, R. R. RACE, Z. V. PAYKOÇ, Brit. Med. J. 83 (21 Juli).
- 17 - 1946 M. CALVIN, R. S. EVANS, V. BEHRENDI, G. CALVIN, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 61 : 416.
- 18 - 1944 D. F. CAPPELL, Glasgow Med. J., 125.
- 222 - 1946 D. F. CAPPELL, Brit. Med. J. 26 Oct. en 2 Nov.
- 19 - 1944 TH. COHN, S. L. COLE, Am. J. Dis. Ch. Juli.
- 20 - 1945 R. R. A. COOMBS, R. R. RACE, Nature, 156 : 233.
- 21 - 1945 R. R. A. COOMBS, MOURANT, RACE, The Lancet, 2 : 15.
- 27 - 1946 R. R. A. COOMBS, MOURANT, RACE, The Lancet, 264.
- 23 - 1932 S. v. CREVELD, Am. J. Dis. Ch. 44 : 701.
- 24 - 1935 S. VAN CREVELD, N. I. HEYBROEK, Ned. Tijdschr. v. Gen. 79 : 2206.
- 29 - 1938 R. R. DARROW, Arch. of Pathology, 25 : 378.

- 30 - 1945 R. R. DARROW, J.A.M.A., 28 Juli.
- 25 - 1943 DAMESHEK, GRENWALT, TAT, Am. J. Dis. Ch. 65 : 571.
- 26 - 1946 P. G. DANIS, J. K. ETO, J. S. SENNOTT, J. of Pediatrics, 28 : 457.
- 27 - 1946 P. G. DANIS, J. K. ETO, J. S. SENNOTT, J. of Pediatrics, 28 : 449.
- 28 - 1946 P. G. DANIS, J. of Pediatrics, 28 : 453.
- 223 - 1944 I. DAVIDSOHN, Yearbook of Pediatrics, 192.
- 31 - 1945 I. DAVIDSOHN, J.A.M.A. 127 : 627.
- 194 - 1945 L. K. DIAMOND en N. M. STETSON, J.A.M.A. 128 : 391.
- 32 - 1932 L. K. DIAMOND, K. D. BLACKFAN, I. M. BATY, J. of Pediatrics 1 : 269.
- 33 - 1945 L. K. DIAMOND, N. M. ABELSON, J. of Clin. Invest. 24 : 122.
- 34 - 1945 L. K. DIAMOND, N. M. ABELSON, J. of Lab. Clin. Med. 30 : 639.
- 35 - 1905 A. DIENST, Zentralblatt f. Gynaekologie, 29 : 353.
- 36 - 1945 J. M. DOCTER, J. of Pediatrics, 27 : 327.
- 201 - 1944 G. C. DOCKERAY, H. SACHS, J. of Immun. 48 : 213 (Ref.)
- 37 - 1944 R. DRUMMOND, Brit. Med. J. 1 : 483.
- 38 - 1946 R. DRUMMOND en A. G. WATKINS, Brit. Med. J. 29 Juni 1946.
- 221 - 1946 G. A. J. DUNSELMAN, Ned. T. v. Gen. 99 : 964.
- 39 - 1919 TH. ECKLIN, Monatschrift für Kinderh.k. 15 : 425.
- 217 - 1946 G. FANCONI, Annales Paediatrici, 166 : 209.
- 40 - 1943 GALLAGHER, DANIS, JONES, J. of Pediatrics, Februari 1943.
- 41 - 1931 E. VON GIERKE, Klin. Wochenschrift 10 : 2295.
- 219 - 1945 B. E. GILBEY, Bull. of the Inst. of Med. Lab. Techn. vol. 12 No. 2.
- 42 - 1943 J. D. GIMSON, Brit. Med. J. 2 : 293.
- 43 - 1946 E. GLANZMANN, Annales Paediatrici, 166 : 288.
- 45 - 1925 H. GOORMACHTIGH, Ann. d'anatomie pathologique, 2 : 413.
- 44 - 1946 A. GOLDBLOOM, H. LUBINSKI, J. of Pediatrics, 28 : 83.
- 46 - 1923 O. M. GRUHZIT, Am. J. Obst. Gyn. 5 : 400.
- 47 - 1946 F. W. GUNZ, Brit. Med. J., 601.
- 49 - 1944 I. HALBRECHT, Am. J. Dis. Ch., 68 : 248.
- 48 - 1944 J. B. S. HALDANE, Nature, 153 : 106.
- 51 - 1945 J. HALPERIN, M. JACOBI, A. DUBIN, Am. J. Obst. Gyn., 50.
- 52 - 1938 L. M. HELLMAN en A. T. HERTIG, Am. J. of Pathology, 14 : 111.
- 53 - 1942 J. L. HENDERSON, Arch. of Dis. in Ch., Maart 1942.
- 54 - 1946 J. M. HILL, S. HABERMAN, A. v. OROZCO, J.A.M.A., 128 : 944.
- 58 - 1946 F. HOMBURGER, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61 : 101.
- 55 - 194 J. P. HOET, P. DE SOMER, J. VANDENBROUCKE, La presse médicale, 249.
- 56 - 1945 J. P. HOET, J. VANDENBROUCKE, R. BOGAERT, Verhandelingen van de Kon. Vlaamsche Academie v. Geneesk. van België, 1945, VII No. 3.

- 57 - 1945 J. P. HOET, J. A. SCHOCKAERT, M. RENAER en J. VANDEN-BROUCKE, *Monatschrift für Geburtshilfe und Gyn.*, 120 : 141.
- 59 - 1946 M. JACOBI, A. LITVAK, S. GRUBER, *J. of Ped.*, 29 : 177.
- 60 - 1942 C. T. JAVERT, *Am. J. Obst. Gyn.*, 43 : 921.
- 61 - 1936 B. JONSSON, *Acta pathologica et microbiol. Scandinavica*, 13 : 424.
- 62 - 1943 D. H. KARIHER, *J.A.M.A.*, 122 : 943.
- 214 - 1946 D. H. KARIHER, D. I. MILLER, *Am. J. Med. Science*, 212 : 327.
- 63 - 1945 K. R. KHANALKAR, L. D. SANGHVI, *Nature*, 155 : 427.
- 64 - 1944 R. R. KRACKE, W. R. PLATT, *Annals of Internal Med.* 20 : 559.
- 65 - 1940 K. LANDSTEINER en A. S. WIENER, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 43 : 323.
- 66 - 1941 K. LANDSTEINER en A. S. WIENER, *J. Exp. Med.*, 74 : 309.
- 67 - 1924 C. DE LANGE, *Acta Paediatrica*, IV, 60.
- 68 - 1926 C. DE LANGE, *Jahrbuch für Khk.*, 114 : 15.
- 69 - 1929 C. DE LANGE, A. K. W. ARNTZENIUS, *Jahrbuch für Khk.*, 124 : 1.
- 70 - 1932 C. DE LANGE, *Acta Paediatrica*, IV, 292.
- 193 - 1944 F. A. LANGLEY, F. STRATTON, *Lancet*, 1 : 145 (Ref.)
- 71 - 1939 P. LEVINE, N. M. STETSON, *J.A.M.A.*, 113 : 926.
- 72 - 1940 P. LEVINE, E. M. KATZIN, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 45 : 343.
- 73 - 1940 P. LEVINE, E. M. KATZIN, L. BURNHAM, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 45 : 346.
- 74 - 1941 P. LEVINE, L. BURNHAM, E. M. KATZIN, P. VOGEL, *Am. J. Obst. Gyn.*, 42 : 925.
- 75 - 1941 P. LEVINE, *Am. J. Obst. Gyn.*, 42 : 165.
- 76 - 1941 P. LEVINE, E. M. KATZIN, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 48 : 126.
- 77 - 1941 P. LEVINE, E. M. KATZIN, L. BURNHAM, *J.A.M.A.*, 116 : 825.
- 78 - 1941 P. LEVINE, S. H. POLAYES, *Annals of Internal Med.*, 14 : 1903.
- 79 - 1942 P. LEVINE, Symposium on Erythroblastosis foetalis, read before the second Am. Congress on Obst. and Gyn. St. Louis, 6 April 1942.
- 80 - 1942 P. LEVINE, *Science*, 96 : 452.
- 81 - 1943 P. LEVINE, *J. of Heredity*, 34 : 71.
- 82 - 1943 P. LEVINE, *J. of Pediatrics*, 23 : 656.
- 83 - 1943 P. LEVINE en H. WONG, *Am. J. Obst. Gyn.*, 45 : 832.
- 84 - 1944 P. LEVINE, *Arch. of Pathology*, 37 : 83.
- 85 - 1945 P. LEVINE, *J.A.M.A.*, 128 : 946.
- 86 - 1945 P. LEVINE, *Am. J. Obst. Gyn.*, 49 : 810.
- 87 - 1945 P. LEVINE, *Science*, 102 : 1.

- 88 - 1946 P. LEVINE, R. K. WALLER, Science, 103 : 389.
- 89 - 1946 P. LEVINE, R. K. WALLER, Blood, Vol. I : 143.
- 204 - 1942 P. LEVINE, New York State J. of Med., 42 : 1928. (Ref. in Am. J. Dis. Ch. September '44).
- 203 - 1945 LEONARD, J. of Pediatrics, 27 : 249.
- 90 - 1938 LIEBEGOTT, G., Beitr. z. Path. Anat. und allg. Path., 101 : 319.
- 91 - 1943 H. LIGHTWOOD, Arch. of Dis. in Ch., 18 : 156.
- 92 - 1945 H. LITCHFIELD, J. of Pediatrics, 27 : 249.
- 205 - 1946 J. J. VAN LOGHEM en G. J. KLOOSTERMAN, Het Rhesus vraagstuk en erythroblastosis foetalis.
- 93 - 1944 J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, Versl. Ned. Ver. v. Kgn. 5 Maart.
- 94 - 1946 J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, Ned. Tijdschr. v. G., 90 : 984.
- 95 - 1944 J. F. LOUTIT, Nature, 153 : 97.
- 96 - 1944 A. J. MACCALL, R. R. RACE, G. L. TAYLOR, Lancet, 1 : 215.
- 97 - 1945 A. J. MACCALL, S. HOLDSWORTH, Nature, 155 : 788.
- 98 - 1937 M. TH. MACKLIN, Am. J. Dis. Ch., 53 : 1245.
- 99 - 1923 I. MACQUARRIE, Bull. Johns Hopkins Hosp., 34 : 51.
- 100 - 1945 MALONEY, Brit. Med. J., 916.
- 101 - 1946 S. MILES BOUTON, Surgery, Gynaecology, Obstetrics, 82 : 743.
- 102 - 1944 MILLER, JOHNSON, DURLACHER, J. of Pediatrics, Juni 1944.
- 103 - 1943 P. L. MOLLISON, Arch. of Dis. in Ch., 18 : 161.
- 104 - 1945 A. E. MOURANT, Nature, 155 : 542.
- 211 - 1946 A. E. MOURANT, Nature, 158 : 237.
- 218 - 1946 A. E. MOURANT, Gestencilde uitgave Med. Research Council.
- 105 - 1944 J. MURRAY, Lancet, 594.
- 106 - 1945 J. MURRAY, R. R. RACE, G. L. TAYLOR, Nature, 155 : 112.
- 107 - 1923 R. OTTENBERG, J.A.M.A., 81 : 295.
- 108 - 1938 H. D. PACHE, Zeitschr. für Khk., 59 : 73.
- 109 - 1933 L. G. PARSONS, J. C. HAWKSLEY en R. GITTENS, Arch. Dis. Ch., 8 : 159.
- 110 - 1935 H. D. PASACHOFF, L. WILSON, Am. J. Dis. Ch., 49 : 411.
- 111 - 1908 I. PFANNENSTIEL, Münch. Med. Wochenschr., 55 : 2169 en 2233.
- 112 - 1945 G. PLAUT, M. LEITH BARROW, J. M. ABBOTT, Brit. Med. J., Juni 1945.
- 113 - 1945 S. H. POLAYES, Am. J. Dis. Ch., 69 : 98.
- 114 - 1938 A. PONDMAN, Ned. Tijdschr. v. Gen., 82 : 6111.
- 115 - 1943 E. L. POTTER, Am. J. Obst. & Gyn., 45 : 254.
- 116 - 1943 E. L. POTTER, Am. J. Obst. & Gyn., 46 : 130.
- 117 - 1943 E. L. POTTER en F. ADAIR, Am. J. Obst. & Gyn., 1054.
- 118 - 1940 E. L. POTTER, J.A.M.A., 115 : 996.
- 119 - 1944 E. L. POTTER, Am. J. Dis. Ch., 68 : 32.

- 120 - 1944 E. L. POTTER, J. of Pediatrics, 24 : 449.
 192 - 1943 H. PROOM, J. Path. and Bact., 55 : 419.
 121 - 1946 RABINOWITCH, JOSEF, Harafuah Jeruzalem, No. 5 : 90.
 122 - 1943 R. R. RACE, G. L. TAYLOR, D. F. CAPPELL, M. N. MACFARLANE, Brit. Med. J., 289.
 123 - 1944 R. R. RACE en G. L. TAYLOR, Nature, 152 : 300.
 124 - 1943 R. R. RACE, G. L. TAYLOR, K. E. BOORMAN, B. DODD, Nature, 152 : 563.
 125 - 1944 R. R. RACE, G. L. TAYLOR, IKIN, PRIOR, Annals of Eugenics, 12 : 206.
 126 - 1944 R. R. RACE en G. L. TAYLOR, Brit. Med. J., 756.
 127 - 1944 R. R. RACE en G. L. TAYLOR, Nature, 153 : 560.
 128 - 1944 R. R. RACE, G. L. TAYLOR, D. CAPPELL, M. MACFARLANE, Nature, 153 : 52.
 129 - 1944 R. R. RACE, Nature, 153 : 771.
 130 - 1944 R. R. RACE, R. A. FISHER, Nature, 157 : 48.
 131 - 1944 R. R. RACE en G. L. TAYLOR, Brit. Med. Bulletin, No. 8—9, 160.
 132 - 1945 R. R. RACE, G. L. TAYLOR, IKIN, DOBSON, Annals of Eugenics, 12 : 261.
 133 - 1946 R. R. RACE, A. E. MOURANT, S. CALLENDER, Nature, 157 : 48.
 213 - 1946 R. R. RACE, A. E. MOURANT, M. N. MACFARLANE, Revue d'hématologie, Tome 1 : 9.
 197 - 1946 R. R. RACE, Verslag Britsch-Zwitseresch Med. Congres in Schweiz Medizin. Wochenschrift, 76 : 921.
 215 - 1946 R. R. RACE, Brit. Med. Bull., 4 : 188.
 134 - 1946 K. S. RANGANATHAN, C. S. RAMACHANDRA RAO en N. R. RATNAKANNAN, Nature, 157 : 411.
 136 - 1912 H. RAUTMANN, Beitr. path. Anat. und allg. Path., 54 : 332.
 224 - 1943 E. H. REISNER, Arch. of Internal Med., 71 : 230.
 137 - 1936 S. G. ROSS, F. R. WAUGH, Am. J. Dis. Ch., 51 : 1059.
 138 - 1945 A. ROTHE—MEYER, E. M. HICKMANS, Arch. Dis. of Ch., 20 : 160.
 139 - 1931 L. SALOMONSON, Zeitschr. f. Khk., 51 : 181.
 140 - 1910 H. SCHRIDDE, Münch. Med. Wochenschr., 57 : 397.
 202 - 1943 H. SCHWARTZ en P. LEVINE, Am. J. Obst. Gyn., 46 : 827.
 141 - 1946 J. S. SENNOTT, Am. J. Dis. Ch., 71 : 269.
 142 - 1945 M. A. SKELTON en G. H. TOVEY, Brit. Med. J., 914.
 143 - 1941 K. DE SNOO, Versl. Ned. Ver. v. Kgk., 9 Maart 1941.
 144 - 1941 K. DE SNOO, Ned. Tijdschr. v. Verlosk. en Gyn., 44 : 147.
 145 - 1945 H. H. STRANDSKOV en G. W. DIEDERICH, Human Biology, 17.
 146 - 1945 H. H. STRANDSKOV, The Scientific Monthly, 40 : 451.
 147 - 1945 F. STRATTON en F. A. LANGLEY en U. LISTER, Brit. Med. J., 151 (3 Februari).
 148 - 1944 F. STRATTON, Nature, 153 : 773.

- 149 - 1946 F. STRATTON, *Nature*, 157 : 409.
- 150 - 1946 F. STRATTON, *Nature*, 158 : 25.
- 209 - 1931 E. STRANSKY, *Zeitschr. f. Khk.*, 51 : 239.
- 151 - 1946 E. STRANSKY, *Ann. Paediatrici*, 167 : 84.
- 152 - 1944 G. L. TAYLOR en R. R. RACE, *Brit. Med. J.*, 288.
- 153 - 1944 G. L. TAYLOR, *British Encyclopedia of Medical Practice Interim — Supplement* 25.
- 154 - 1945 M. TISDALL, D. GARLAND, *J.A.M.A.*, 129 : 1079.
- 155 - 1945 H. F. TRAUT, B. C. McIVOR, J. HOWARD, S. P. LUCIA, L. CHARVET, *Am. J. Obst. Gyn.*, 50 : 722.
- 156 - 1938 E. TSCHERNE, *Archiv für Gynaek.*, 167 : 488.
- 157 - 1945 L. J. UNGER, A. S. WIENER, *Am. J. of Clinical Pathology*, 15 : 280.
- 158 - 1944 R. K. WALLER, P. LEVINE, *Science*, 100 : 453.
- 159 - 1944 R. K. WALLER, P. LEVINE, GARROW, *Am. J. Clin. Path.*, 14 : 577.
- 160 - 1946 H. WALLERSTEIN, *Science*, 103 (10 Mei).
- 161 - 1934 A. S. WIENER, *J.A.M.A.*, 102 : 1779.
- 162 - 1940 A. S. WIENER en H. R. PETERS, *Ann. Int. Med.*, 13 : 2306.
- 163 - 1941 A. S. WIENER en S. FORER, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 47 : 215.
- 164 - 1942 A. S. WIENER, *Science*, 96 : 406.
- 165 - 1943 A. S. WIENER en K. LANDSTEINER, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 53 : 167.
- 166 - 1943 A. S. WIENER en E. B. SONN en R. B. BELKIN, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 54 : 238.
- 167 - 1943 A. S. WIENER, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 54 : 316.
- 168 - 1943 A. S. WIENER en E. B. SONN, *J. of Immunology*, 47 : 461.
- 169 - 1943 A. S. WIENER, *Bloodgroups and Transfusion*, Ch. Thomas Springfield (Illinois).
- 170 - 1944 A. S. WIENER, *Science*, 100 : 595.
- 171 - 1944 A. S. WIENER, *Science*, 99 : 532.
- 172 - 1944 A. S. WIENER, WEXLER, GAMRIN, *Am. J. Dis. Ch.* 68 : 317.
- 173 - 1944 A. S. WIENER, *Am. J. of Clin. Path.*, 14 : 52.
- 174 - 1945 A. S. WIENER, ZEPEDA, SONN, POLIVKA, *J. Exp. Med.* 81 : 559.
- 175 - 1945 A. S. WIENER, *Science*, 102 : 479.
- 176 - 1945 A. S. WIENER, *Transactions and Studies of the College of Physicians of Philadelphia*, 4de serie Vol. 13, No. 3.
- 177 - 1945 A. S. WIENER, *Am. J. Clin. Path.*, 15 : 106.
- 178 - 1946 A. S. WIENER, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61 : 390.
- 179 - 1946 A. S. WIENER en M. BRODY, *Science*, 103 : 570.
- 180 - 1946 A. S. WIENER, *Am. J. Dis. Ch.*, 71 : 14.
- 181 - 1946 A. S. WIENER en SONN, *Am. J. Dis. Ch.*, 71 : 25.
- 182 - 1946 A. S. WIENER, E. B. SONN, J. G. HURST, *Wiener Laboratories*, 15 Juli 1946.

- 183 - 1946 A. S. WIENER, Am. J. Clin. Path., 15 : 106.
- 184 - 1946 A. S. WIENER, Brit. Med. J.
- 185 - 1946 A. S. WIENER, E. B. SONN en H. R. POLIVKA, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61 : 382.
- 186 - 1941 E. WITEBSKY, N. C. KLENSKOY en P. SWANSON, J.A.M.A., 116 : 2654.
- 187 - 1946 E. WITEBSKY, J. F. MOHN, D. J. HOWLES, WARD, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61 : 1.
- 225 - 1946 E. WITEBSKY, J. F. MOHN, L. F. COLLINS, D. J. HOWLES, J. Exp. Med. 82 : 143 (Ref. in Blood, Maart '46).
- 210 - 1942 E. WITEBSKY, ANDERSON, HEIDE, (Referaat), Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 49 : 179.
- 207 - 1946 H. YANNET, R. LIEBERMAN, J.A.M.A., 130 : 335.
- 188 - 1945 L. E. YOUNG, D. H. KARIHER, J.A.M.A., Vol. 127 (17 Maart).
- 189 - 1936 A. ZACHO, Zeitschr. f. Rassenphysiologie, 8 : 1.
- 190 - 1945 E. ZIEGLER, Annales Paediatrici 165 (September).
- 191 - 1933 H. M. ZIMMERMANN, H. YANNET, Am. J. Dis. Ch., 45 : 740.

